LES IMMUNO-THÉRAPIES SPÉCIFIQUES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

/ Rapport







LES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS / Rapport

L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'Institut national du cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique chargé de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Groupement d'intérêt public, il rassemble en son sein l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les fédérations hospitalières et les organismes de recherche.

Ses missions

- Assurer une approche globale des pathologies cancéreuses
- Stimuler l'innovation
- Produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé
- Animer les organisations territoriales en cancérologie
- Analyser les données pour mieux orienter l'action
- Informer et diffuser les connaissances liées aux cancers

Ce document doit être cité comme suit: © Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers / Rapport, France 2018, Collection états des lieux et des connaissances, INCa.

Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que: (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

RÉDACTION, ANALYSE DES DONNÉES ET COORDINATION

Dr Muriel DAHAN, directrice, direction des Recommandations et du Médicament, **INCa**

Sophie NEGELLEN, responsable du département Médicament, INCa

Elisabeth BERMUDEZ, chef de projets, département Médicament, INCa

Hélène DENIS, chef de projets, département Médicament, INCa

Ghislain GROSJEAN, chef de projets, département Médicament, INCa

Manon SCHWAGER, chargée de projets, département Médicament, INCa

CONTRIBUTIONS

Axel BOURSICOT, stagiaire, département Médicament, INCa

Quentin DARDONVILLE, interne en pharmacie, département Médicament, INCa

Claire DAVOINE, interne en pharmacie, département Médicament, INCa

Jérôme FOUCAUD, responsable du département Recherche en sciences humaines et sociales, santé publique, épidémiologie, INCa

Ségolène GURNOT-JEAN, chargée de projet, département Médicament, INCa

Dr Nathalie HOOG-LABOURET, responsable de la mission AcSé, Recherche en pédiatrie, INCa

Frédéric LEGRAND, chargé de projet, département Biologie, transfert et innovation, **INCa**

Oussama MAHDOUT, interne en pharmacie, département Médicament, INCa

Frédérique NOWAK, responsable du département Biologie, transfert et innovations, **INCa**

RELEVÉ DES DONNÉES DE CONSOMMATION

Philippe CAVALIE, direction de la Surveillance, ANSM

Dr Christine LE BIHAN, responsable de projets, département Observation, veille, évaluation, INCa

RELECTEURS

Dr Guy-Robert AULELEY, directeur adjoint, Pôle Recherche et innovation, INCa

Dr Ivan BIECHE, MCU-PH, Unité de pharmacogénomique, Institut Curie

Pr Nicolas BOISSEL, PU-PH, Unité adolescents et jeunes adultes, Service clinique des maladies dusSang, Hôpital Saint-Louis, AP-HP

Elsa BOUÉE-BENHAMICHE, chef de projets, département Observation, veille, évaluation, INCa

Dr Jeanne Marie BRÉCHOT, responsable de projets, département Organisation et parcours de soins, INCa

Pr Christine CHOMIENNE, directrice, Pôle Recherche et innovation, INCa

Frédéric De BELS, responsable du département Dépistage, INCa

Pr Éric DECONINCK, PU-PH, chef de Pôle cancérologie, CHRU Besançon

Marianne DUPERRAY, responsable du département Bonnes pratiques, INCa

Dr Laetitia GAMBOTTI, responsable du département Recherche clinique, INCa

Pr Bernard GUILLOT, dermatologue, Pôle Cliniques médicales, département de dermatologie, CHU de Montpellier

Pr Stéphane HONORÉ, PU-PH, Pharmacie clinique et oncopharmacologie, CHU de Marseille/Président de la Société française de pharmacie clinique

Pr Norbert IFRAH, président de l'INCa

Dr Géraldine JEUDY, dermatologue, Hôpital Le Bocage, CHU Dijon

Pr Jérôme LARGHERO, responsable de l'Unité fonctionnelle de thérapie cellulaire de l'Hôpital Saint-Louis, AP-HP

Pr Céleste LEBBÉ, responsable du Centre d'oncodermatologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP

Dr. Aurélien MARABELLE, directeur clinique du Programme d'immunothérapie, Gustave Roussy, Unicancer

Pr Noël MILPIED, PU-PH, chef de service, Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU de Bordeaux

Pr Catherine RIOUFOL, pharmacien chef de service, PUPH, Hospices Civils de Lyon

Pr Jean Christophe SABOURIN, PU-PH, directeur du laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Rouen, président de la Société française de pathologie

Dr Linda SAKHRI, pneumologue-oncologue thoracique, Institut Daniel Hollard, Groupe hospitalier mutualiste de Grenoble

Pr Hervé TILLY, hématologue PU-PH, Centre de lutte contre le cancer Henri-Becquerel, Rouen, Unicancer

Dr Jérôme VIGUIER, directeur, Pôle Santé publique et soins, INCa

• RELECTURE INSTITUTIONNELLE

Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) Haute Autorité de santé (HAS)

TABLE DES MATIÈRES

LES IMMUNOTHERAPIES SPECIFIQUES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS	1
TABLE DES MATIÈRES	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	
PRÉAMBULE	
IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES : DÉFINITIONS ET MÉCANISMES D'ACTION (1)	
1. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES	18
1.1. LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS EN 2017 AVEC UNE IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE : UN DEVELOPPEMENT	
EXPONENTIEL	
1.1.1. Méthode d'identification des essais cliniques en cours	
1.1.2. Resultats 1.2. PROGRAMME CLIP ² DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER	
1.3. PROGRAMME ACSE DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER	
2. LES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES AUTORISÉES	45
2.1. AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE: FOCUS SUR LES LIBELLES D'INDICATIONS THERAPEUTIQUES	45
2.2. PRINCIPAUX RESULTATS D'ESSAIS CLINIQUES SOUS-TENDANT LES AMM DES DIFFERENTES IMMUNOTHERAPIES	
SPECIFIQUES	
2.3. BIOMARQUEURS PREDICTIFS DE REPONSE OU DE RESISTANCE AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE	
2.3.1. Microenvironnement tumoral	
2.3.2. L'instabilité génétique et la charge mutationnelle	
2.4. EFFETS INDESIRABLES ET IMPACT DES IMMUNOTHERAPIES SPECIFIQUES SUR LA QUALITE DE VIE	
2.4.1. Effets indésirables des immunothérapies spécifiques	
	/1
3. MODALITÉS D'UTILISATION ET PRÉSCRIPTIONS DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES	
EN FRANCE	78
3.1. CHAMPS ET MODALITES D'UTILISATION	78
3.1.1. Conditions de prescription et de délivrance	78
3.1.2. Modalités d'administration	
3.1.3. Place des immunothérapies spécifiques dans les recommandations de bonnes pratiques de bonnes pratiques de bonnes pratiques de bonnes de bon	
publiées par l'INCa	
3.2. NOMBRE DE PATIENTS TRAITES PAR IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE	
3.2.1. Nombre total de patients traités par immunothérapie spécifique	
3.2.3. Séances et hospitalisations complètes	
·	
4. ACCES AU MARCHÉ DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES	87
4.1. SMR et ASMR des immunotherapies specifiques	88
4.2. POPULATIONS CIBLES DES IMMUNOTHERAPIES SPECIFIQUES PAR INDICATION	
4.3. AVIS D'EFFICIENCE DES IMMUNOTHERAPIES SPECIFIQUES	
4.4. DONNEES MEDICO-ECONOMIQUES DES IMMUNOTHERAPIES SPECIFIQUES	
4.4.1. Inscription sur la liste en sus, informations tarifaires et coûts moyens de traitement	
4.4.2. Données de vente des immunothérapies spécifiques	
4.4.3. Dépenses associées aux immunothérapies spécifiques	TTO

5. ENJEUX ACTUELS AUTOUR DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES	112
5.1. ANTICIPER LES DEVELOPPEMENTS CLINIQUES DANS DE MULTIPLES INDICATIONS	112
5.2. ENJEUX DE BON USAGE	115
5.3. ENJEUX CONCERNANT LES BIOMARQUEURS ASSOCIES AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE	
5.4. ENJEUX ORGANISATIONNELS	124
5.5. Enjeux economiques	127
5.6. Enjeux ethiques, sociaux et de qualite de vie	128
ANNEXE 1 : MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DES ESSAIS CLINIQUES SUR CLINICAL TRIALS	130
ANNEXE 2 : ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III ANTI-PD-1	134
ANNEXE 3 : ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III ANTI-PD-L1	142
ANNEXE 4 : ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III ANTI-CTLA-4	146
ANNEXE 5 : ESSAIS CLINIQUES CAR-T	149
BIBLIOGRAPHIE	163
SITES CONSULTÉS	168
GLOSSAIRE	169

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Rôle des molécules de co-stimulation et de co-inhibition dans l'activation ou l'inhibition des lymphocytes T	L4
Figure 2.	Principaux récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition présents à la surface des lymphocytes T	15
Figure 3.	Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4	L5
Figure 4.	Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues1	L7
Figure 5.	Répartition des 733 études cliniques avec anti-PD-1 selon l'âge minimal d'inclusion2	20
Figure 6.	Anti-PD-1 : nombre d'essais cliniques de phase III en cours (incluant les phases II-III)2	22
Figure 7.	Répartition des localisations tumorales ciblées par les anti-PD-1 dans les essais cliniques de phase III	22
Figure 8.	Localisations tumorales des essais cliniques de phase III avec nivolumab et pembrolizumab	23
Figure 9.	Répartition des essais cliniques de phase III avec des anti-PD-1 selon le type de cancer bronchique	24
Figure 10.	Modalités d'utilisation des anti-PD-1 dans les essais cliniques	25
Figure 11.	Répartition des types d'associations avec les anti-PD-1 évaluées dans les essais cliniques de phase III	26
Figure 12.	Anti-PD-L1 : nombre d'essais cliniques de phase III en cours selon les anticorps monoclonaux (incluant les phases II-III)	28
Figure 13.	Localisations tumorales ciblées par les anti-PD-L1 dans les essais cliniques de phase III2	<u> 19</u>
Figure 14.	Répartition des essais cliniques selon la localisation tumorale pour les trois anti-PD-L1 actuellement en phase III	29
Figure 15.	Répartition des essais cliniques de phase III avec des anti-PD-L1 selon le type de cancer bronchique	30
Figure 16.	Modalité d'utilisation des anti-PD-L1 dans les essais cliniques de phase III	31
Figure 17.	Répartition des associations rencontrées avec les anti-PD-L1 dans les essais cliniques de phase III	31
Figure 18.	Localisations tumorales visées par les essais cliniques de phase III évaluant ipilimumab, d'une part et tremelimumab, d'autre part	33
Figure 19.	Répartition des phases de développement des cellules CAR-T en cours	35
Figure 20.	Répartition des essais cliniques en cours avec un CAR-T selon qu'ils sont menés chez l'adulte ou l'enfant	36
Figure 21.	Répartition des indications des cellules CAR-T pour les 190 essais cliniques en cours	36
Figure 22.	Distribution géographique des CLIP ² et principaux objectifs	38
Figure 23.	Répartition et évolution du nombre de nouveaux essais médicamenteux par type de traitement évalué	39
Figure 24.	Répartition et évolution du nombre de nouveaux essais d'association médicamenteuse en fonction du type de traitement4	10
Figure 25.	Distribution des essais d'immunothérapie spécifique par classe thérapeutique et pathologie4	11

Figure 26.	Répartition des inclusions dans les nouveaux essais de phases précoces évaluant un médicament d'immunothérapie spécifique	42
Figure 27.	Répartition des essais cliniques pivots supportant les indications de nivolumab selon le critère principal à l'étude	51
Figure 28.	Répartition des essais cliniques pivots supportant les indications de pembrolizumab selon le critère principal de l'étude	55
Figure 29.	Évolution du nombre de patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab entre 2013 et 2016	81
Figure 30.	Évolution du nombre de nouveaux patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab entre 2014 et 2016	83
Figure 31.	Nombre de séances et d'hospitalisations complètes liées à l'administration d'ipilimumab entre 2013 et 2016	84
Figure 32.	Nombre de séances et d'hospitalisations complètes liées à l'administration de nivolumab entre 2014 et 2016	85
Figure 33.	Nombre de séances et d'hospitalisations complètes liées à l'administration de pembrolizumab entre 2014 et 2016	85
Figure 34.	Évolution des pourcentages d'hospitalisations complètes parmi les séjours hospitaliers entre 2013 et 2016	86
Figure 35.	Répartition générale des SMR octroyés aux immunothérapies spécifiques	89
Figure 36. F	Répartition générale des ASMR octroyées aux immunothérapies spécifiques	90
Figure 37. F	Répartition des ASMR des immunothérapies spécifiques dans le mélanome	93
Figure 38.	Répartition des ASMR des immunothérapies spécifiques dans le cancer du poumon	95
Figure 39.	Données de vente aux hôpitaux de flacons d'anticorps monoclonaux en 2015 et en 2016 (en millions d'unités)	108
Figure 40.	Chiffres d'affaires hospitaliers liés aux anticorps monoclonaux en 2015 et en 2016 (en millions d'euros)	109
Figure 41.	Dépenses associées aux immunothérapies spécifiques (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) entre 2013 et 2016	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Répartition des essais cliniques en cours avec un anti-PD-1	20
Tableau 2.	Présentation des essais cliniques de phase I et II pédiatriques évaluant un anti-PD-1	21
Tableau 3.	Répartition des essais cliniques concernant les anti-PD-L1	27
Tableau 4.	Répartition des essais cliniques concernant les anti-CTLA-4	32
Tableau 5.	Répartition des types d'associations observées avec l'ipilimumab dans les essais cliniques de phase III	34
Tableau 6.	Répartition des types d'associations observées avec le tremelimumab dans les essais cliniques de phase III	34
Tableau 7.	Répartition des essais cliniques impliquant des cellules CAR-T en cours selon leur cible	37
Tableau 8.	Indications du nivolumab (Opdivo®) dans l'Union européenne – Novembre 2017 (9)	16
Tableau 9.	Indications du pembrolizumab (Keytruda®) dans l'Union européenne – Novembre 2017 (9)	17
Tableau 10.	Indications des anti-PD-L1 approuvées dans l'Union européenne – Novembre 2017 (10) (11)	18
Tableau 11.	Indications de l'ipilimumab (Yervoy®) dans l'union européenne – Novembre 2017(12)4	18
Tableau 12.	Indications des cellules CAR-T aux États-Unis – Novembre 2017 (6) (7)	19
Tableau 13.	Résultats des essais cliniques du nivolumab (Opdivo®) dans le traitement du mélanome avancé	52
Tableau 14.	Résultats des essais cliniques du nivolumab (Opdivo®) dans le traitement du CBNPC avancé	53
Tableau 15.	Résultats des essais cliniques du nivolumab dans le traitement du carcinome rénal, du lymphome de Hodgkin, du carcinome de la tête et du cou et du carcinome urothélial (cancers avancés)	54
Tableau 16.	Résultats des essais cliniques du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du mélanome avancé	56
Tableau 17.	Résultats des essais cliniques du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du CBNPC avancé	57
Tableau 18.	Résultats des essais cliniques du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du lymphome de Hodgkin et du carcinome de la tête et du cou et du carcinome urothélial (cancers avancés)	58
Tableau 19.	Résultats des essais cliniques de l'atezolizumab (Tecentriq®) dans le traitement du carcinome urothélial et du CBNPC	59
Tableau 20.	Résultats des essais cliniques de l'avelumab dans le carcinome de Merkel	50
Tableau 21.	Résultats des essais cliniques de l'ipilimumab dans le mélanome	51
Tableau 22.	Résultats de l'essai clinique pivot de l'axicabtagene ciloleucel (6)	52
Tableau 23.	Résultats de l'essai clinique pivot du tisagenlecleucel (7)	53
Tableau 24.	Tests PD-L1 associés aux anti-PD-1 et anti-PD-L1 et seuils de positivité dans le cancer du poumon	55

Tableau 25.	Publications traitant de la qualité de vie sous immunothérapies pour des patients atteints d'un mélanome avancé en comparaison à un autre médicament	73
Tableau 26.	Publications traitant de la qualité de vie sous immunothérapies pour des patients atteints d'un mélanome avancé en comparaison ou en association à une autre immunothérapie spécifique	74
Tableau 27.	Publications traitant de la qualité de vie sous immunothérapies en comparaison à un autre médicament	75
Tableau 28.	Traitements recommandés en 1 ^{re} et 2 ^e et 3 ^e ligne du mélanome de stade IIIc et IV	79
Tableau 29.	Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR et ASMR) : Mélanome	91
Tableau 30.	Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	94
Tableau 31.	Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Cancer du rein	95
Tableau 32.	Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Lymphome de Hodgkin	96
Tableau 33.	Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Cancer épidermoïde de la tête et du cou	96
Tableau 34.	Ipilimumab (Yervoy®) : réévaluations du SMR et de l'ASMR dans le traitement de 1 ^{re} ligne du mélanome	98
Tableau 35.	Ipilimumab (Yervoy®) : réévaluations du SMR et de l'ASMR dans le traitement de 2 ^e ligne et plus du mélanome	98
Tableau 36.	Les populations cibles des immunothérapies spécifiques (source : avis de la Commission de la transparence et du collège de la HAS)1	.00
Tableau 37.	Nivolumab et pembrolizumab : avis d'efficience publiés par la HAS1	04
Tableau 38.	Informations relatives à l'inscription sur la liste en sus, tarifs et coûts moyens de traitement des immunothérapies spécifiques	07

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFAQAP: Association française d'assurance qualité en anatomie pathologique

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ARS: Agence régionale de santé

ASMR: Amélioration du service médical rendu

ATIH: Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

ATU: Autorisation temporaire d'utilisation

BPP: Bonnes Pratiques de préparation

CAR-T: Chimeric Antigen Receptor - T

CBNPC: Cancer bronchique non à petites cellules

CEESP: Commission évaluation économique et santé publique de la HAS

CEPS: Comité économique des produits de santé

CLIP2: Centre Labellisés INCa de phase précoce

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes

CT : Commission de la transparence de la HAS

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte – associated antigen 4

CRPV: Centres régionaux de pharmacovigilance

CRS: Syndrome de relargage des cytokines

DCC : Dossier communicant de cancérologie

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EII: Effets indésirables d'origine immunologique

EIS: Effets indésirables spécifiques

FISH: Hybridation par fluorescence in situ

GHS: Groupements homogènes de séjour

HAS: Haute Autorité de santé

IHC: Immunohistochimie

INCa: Institut national du cancer

MARR: Mesures additionnelles de réduction du risque

MMR: Système Mismatch Repair

MSI: MicroSatellite instability

MTI: Médicament de thérapie innovante

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organisation mondiale de la santé

PAES: Études d'efficacité post-autorisation

PASS: Études de toxicité post-autorisation

PD-1: Programmed death 1

PD-L1: Programmed death Ligand 1

PEPS: Consortium de pharmaco-épidémiologie des produits de santé

PGR: Plan de gestion des risques

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PPS: Programme personnalisé de soin

RCP (2 significations):

Résumé des caractéristiques du produit (médicament)

Réunion de concertation pluridisciplinaire (clinique)

RNAseq: Séquençage d'ARN

RPC: Recommandations pour la pratique clinique

SFPO : Société française de pharmacie oncologique

SFPC : Société française de pharmacie clinique

SG: Survie globale

SMR: Service médical rendu

SNIIR-AM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

SSP: Survie sans progression

TIL: Lymphocytes infiltrant les tumeurs

TRO: Taux de réponse objective

UCOG: Unités de coordination en oncogériatrie

UE: Union européenne

PRÉAMBULE

L'offre des anticancéreux a été récemment bouleversée par l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments dits d'immunothérapie spécifique et, plus particulièrement, par l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité qui inhibent spécifiquement des protéines, points de contrôle de la réponse immunitaire antitumorale. À court terme, en France, d'autres médicaments d'immunothérapie spécifique, cette fois de thérapie cellulaire et génique, exprimant notamment des anticorps spécifiques dirigés contre des protéines exprimées à la surface des cellules tumorales, viendront compléter cet arsenal.

Ces nouveaux médicaments sont associés à de nombreux enjeux, notamment en termes de recherche et d'identification des patients répondeurs, de compréhension de leurs toxicités, mais aussi en termes de bon usage, d'organisation des soins, du circuit du médicament et de maîtrise des dépenses de santé. Aussi, l'Institut national du cancer (INCa) a-t-il souhaité dédier son rapport annuel thématique aux immunothérapies spécifiques et, plus particulièrement aux médicaments suivants :

- les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, d'une part;
- Ies cellules CAR-T, d'autre part.

Les objectifs de ce rapport sur les immunothérapies spécifiques sont décrits ci-après.

Produire un état des lieux sur :

- Ile développement des médicaments anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 et cellules CAR-T: essais cliniques en cours; essais de recherche translationnelle et cliniques soutenus par l'Institut ; recherche sur les biomarqueurs prédictifs de réponse ;
- les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire autorisés en France et les cellules CAR-T autorisées aux États-Unis (description des indications thérapeutiques d'AMM, des résultats cliniques des essais cliniques pivots, des profils de sécurité d'emploi et des données d'accès au marché) et leur usage en 2016-2017 (nombre de patients traités en France, stratégies thérapeutiques envisagées, modalités de prévention et suivi des effets indésirables).

• Fournir une analyse qui:

- > présente les enjeux autour des immunothérapies spécifiques d'aujourd'hui et de demain (en particulier les cellules CAR-T);
-) éclaire le lecteur sur les débats qui peuvent exister autour de ces médicaments selon plusieurs perspectives : institutions de santé, professionnels de santé, patients; suivi des médicaments en temps réel; biomarqueurs; enjeux organisationnels, économiques et éthiques.

IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES : DÉFINITIONS ET MÉCANISMES D'ACTION (1)

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. La mise en place d'une réponse immunitaire efficace contre la tumeur passe par l'activation préalable des lymphocytes T. Dans un premier temps, une étape de reconnaissance de l'antigène par le récepteur du lymphocyte T (TCR) s'effectue à l'aide des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et au complexe CMH-peptide. Une fois l'antigène reconnu par la cellule T, des molécules de co-stimulation présentes sur les CPA se lient avec leurs récepteurs associés présents à la surface du lymphocyte T. Cette liaison complète l'activation immunitaire des lymphocytes T. Il existe aussi des récepteurs de co-inhibition à la surface des lymphocytes T dont la stimulation par les protéines de co-inhibition freine l'activation du lymphocyte T. Les cellules tumorales sont ainsi capables de contourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. L'organisme ne peut alors pas fournir une réponse immunitaire adaptée pour lutter contre les cellules tumorales. On dit que la tumeur « inhibe » le système immunitaire.

Cerule présentatrice d'antigène

Lymphocyte

1 — Reconnaissance de l'antigène

1 — Reconnaissance de l'antigène

Complexe
Cellule présentatrice d'antigène

Lymphocyte

TCR

Cellule présentatrice d'antigène

Lymphocyte

Lymphocyte

T

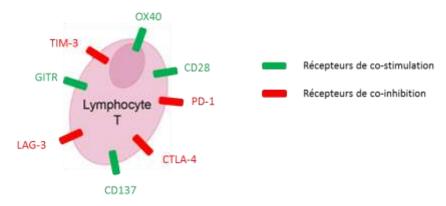
Inhibition du lymphocyte T

Figure 1. Rôle des molécules de co-stimulation et de co-inhibition dans l'activation ou l'inhibition des lymphocytes T

Source : INCa.

Il existe de nombreux récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition à la surface des lymphocytes T. La figure 2 présente ces principaux récepteurs.

Figure 2. Principaux récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition présents à la surface des lymphocytes T



Source : INCa.

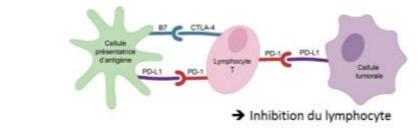
Les inhibiteurs de points de contrôle : déverrouiller le système immunitaire

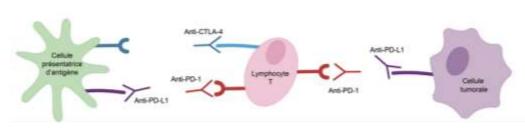
Des traitements d'immunothérapie spécifique ont été développés pour rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale adaptée.

Ainsi, des éléments clés des mécanismes d'inhibition des lymphocytes T, appelés « points de contrôle immunitaire » (CTLA-4, PD-1, PD-L1, entre autres), peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », ou check-point inhibitors en anglais. Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales et les cellules présentatrices d'antigène, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T, entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.

Figure 3. Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4





→ Levée de l'inhibition du lymphocyte

Source : INCa.

Le transfert adoptif de cellules : sélectionner ou créer des cellules immunitaires plus puissantes

Des recherches portent sur d'autres approches d'immunothérapie, les thérapies cellulaires adoptives, appelées aussi transfert adoptif de cellules. Ces traitements visent à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules tumorales comme anormales et ainsi pouvoir les attaquer. Pour cela, des cellules immunitaires sont sélectionnées, amplifiées et/ou modifiées en laboratoire, puis réinjectées dans l'organisme du patient.

Une première approche, le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL pour *tumour-infiltrating lymphocytes*), consiste à prélever des lymphocytes T d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur, à sélectionner les plus efficaces, à les cultiver en laboratoire pour les multiplier en grand nombre, puis à les lui réinjecter. Les réponses obtenues avec ces thérapies étant très variables, de nouvelles stratégies ont dû être développées.

Une approche plus récente consiste non plus seulement à sélectionner des cellules immunitaires mais à les modifier génétiquement. Il s'agit du transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés, appelés aussi cellules CAR-T (2). Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface. Cette production de cellules permet d'éviter les situations de rejet en s'affranchissant du contexte de la reconnaissance HLA préalable. Les récepteurs exprimés à la surface des cellules modifiées sont qualifiés de « chimériques » en raison de l'origine exogène du matériel génétique inséré dans la cellule du patient permettant ainsi leurs expressions à la surface cellulaire. On parle donc de récepteur antigénique chimérique, ou Chimeric Antigen Receptor – CAR – en anglais. Ces récepteurs permettront aux cellules lymphocytaires T modifiées, alors appelées cellules CAR-T, de repérer des antigènes présents à la surface des cellules tumorales et d'apporter des protéines de co-stimulation de la réponse immune. Ces cellules, une fois modifiées, sont cultivées en laboratoire jusqu'à ce qu'elles prolifèrent par millions puis sont réinjectées dans le corps du patient où elles continueront de se multiplier. Grâce à ces récepteurs chimériques qu'elles expriment, elles vont alors pouvoir reconnaître spécifiquement les cellules tumorales et les détruire de manière efficace.

Le développement clinique des cellules CAR-T montre une volonté de diversification de l'offre reposant en partie sur l'origine des cellules :

- Autologues: ceci correspond au cas de figure décrit ci-dessus où les cellules CAR-T sont produites à partir des cellules du patient. Ceci permet d'éviter les situations de rejet en s'affranchissant du contexte de la reconnaissance HLA préalable. Dans le cas où un patient préalablement allogreffé se voit prélever des cellules pour la production d'un CAR-T, celles-ci proviennent alors du donneur de l'allogreffe créant une situation immunologique particulière. Cette situation reste à explorer en termes de tolérance de ces cellules (tolérance accrue ou, au contraire, possible déclenchement de réaction GVH/GVL).
- Allogéniques: les cellules CAR-T sont alors produites à partir de cellules issues de donneurs sains; ce nouveau type de cellules CAR-T est encore en développement et n'a pour l'heure pas fait l'objet d'AMM, même aux États-Unis. Ceci suppose l'addition du double risque de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte lié à

l'introduction de cellules qui n'appartiennent pas au soi. Des développements sont en cours pour produire des cellules CAR-T dites « universelles » minimisant l'effet allogénique et ainsi réduisant ce double risque de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte. Ces cellules ainsi « standardisées » auraient également l'avantage d'être disponibles à tout moment pour n'importe quel patient.

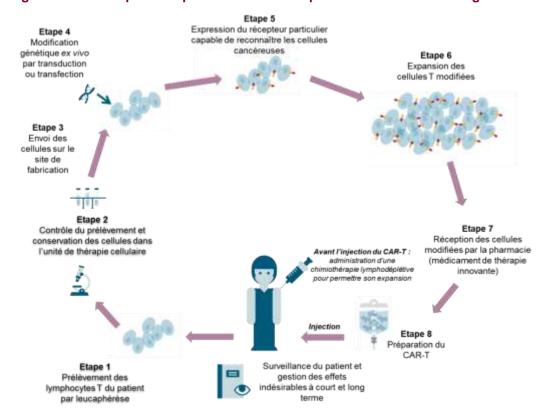


Figure 4. Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues

Source: INCa.

1. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES

1.1. Les essais cliniques en cours en 2017 avec une immunothérapie spécifique : un développement exponentiel

1.1.1. Méthode d'identification des essais cliniques en cours

Un état des lieux des essais cliniques interventionnels actifs évaluant les immunothérapies spécifiques a été réalisé par l'INCa. Les essais cliniques en cours ont été identifiés via la base de données ClinicalTrial.gov. L'extraction des données a été réalisée le 21 juillet 2017.

Une recherche de toutes les molécules en développement de chaque classe d'immunothérapie spécifique a d'abord été réalisée en utilisant les mots clés suivants: « PD1 », « PDL1 », « CTLA4 », et « CART ».

Pour chaque nom de molécule identifiée, une recherche spécifique des essais cliniques actifs interventionnels a ensuite été effectuée.

Sont présentés dans ce rapport les essais cliniques actifs interventionnels, c'est-à-dire les essais recrutant des patients, ou dont le recrutement est clos mais dont les patients sont toujours en cours de traitement, ou dont l'analyse des données est toujours en cours. Certains de ces essais cliniques ont pu faire l'objet de publications mais sont toujours actifs. Les critères de sélection et les mots clés utilisés sont développés dans l'annexe 1.

1.1.2. Résultats

Anti-PD-1

EN RÉSUMÉ

733 essais cliniques évaluant 15 anti-PD-1 différents étaient en cours en juillet 2017, représentant environ 128 000 patients recrutés.

Seuls 25 de ces 733 essais cliniques incluaient des patients pédiatriques le plus souvent traités pour une tumeur cérébrale.

83 essais en cours étaient en phase III (incluant les phases II /III) et évaluaient 5 anti-PD-1 différents. Ces études concernaient 13 grandes localisations tumorales. Les deux cancers majoritairement ciblés étaient le cancer du poumon (n = 25) et le mélanome (n = 17), ce qui correspond aux deux localisations dans lesquelles les anti-PD-1 ont reçu leurs premières AMM. 93 % de ces essais cliniques de phase III utilisaient les anti-PD-1 à un stade avancé de la maladie.

42 essais cliniques de phase III évaluaient un anti-PD-1 en association avec une autre thérapie. Il s'agissait le plus souvent d'associations à des chimiothérapies conventionnelles ou à d'autres immunothérapies spécifiques. L'association d'immunothérapies spécifiques la plus fréquemment retrouvée entre elles (19 essais cliniques en cours) concernait l'anti-PD-1 nivolumab en combinaison avec l'anti-CTLA-4 ipilimumab, tous deux développés par le même laboratoire pharmaceutique, principalement pour le traitement de mélanome, mais aussi dans le cancer du poumon, de la tête et du cou, le carcinome urothélial et rénal, ainsi que pour des cancers de l'estomac et de l'œsophage.

Ainsi, de nombreux essais cliniques de phase III avec les anti-PD-1 sont en cours dans les localisations dans lesquelles le nivolumab et le pembrolizumab ont déjà obtenu une indication, notamment le mélanome et le cancer du poumon. À l'inverse, les essais cliniques de phase III dans les localisations du sein et du côlon/rectum peu nombreux sont respectivement restreints aux cancers du sein triple négatif et aux cancers colorectaux présentant une instabilité microsatellitaire élevée. Ceci peut s'expliquer par des résultats antérieurs ayant montré un manque d'activité des anti-PD-1 dans ces localisations.

> Nombre d'essais cliniques en cours et répartition en termes de phases et de molécules

En juillet 2017, 733 essais cliniques 15 molécules différentes **128 000** patients recrutés

En juillet 2017, 733 essais cliniques évaluant des anti-PD-1 étaient en cours, dont 11 % en phase III (incluant les phases II-III) (n = 83), ce qui représente environ 128 000 patients recrutés. Ces essais concernaient 15 molécules différentes (voir tableau 1).

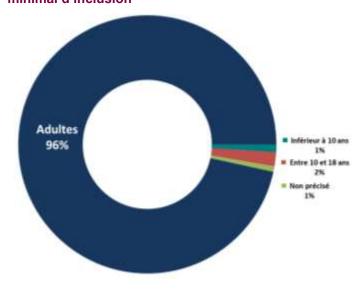
Tableau 1. Répartition des essais cliniques en cours avec un anti-PD-1

	Phase I	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	Phase III	Total
Pembrolizumab	100	69	186	1	33	389
Nivolumab	59	63	107	1	43	273
PDR001	11	8	2	0	1	22
Pidilizumab	0	2	3	0	0	5
SHR 1210	5	2	4	1	2	14
JS001	7	1	3	0	0	11
REGN2810	4	0	2	0	1	7
BGB A317	3	0	1	0	0	4
MEDI0680	1	1	0	0	0	2
AGEN2034	0	1	0	0	0	1
BCD100	1	0	0	0	0	1
JNJ 63723283	1	0	0	0	0	1
MGA012	1	0	0	0	0	1
PF-06801591	1	0	0	0	0	1
TSR042	1	0	0	0	0	1
Total	195	147	308	3	80	733

> Répartition par âge

Sur les 733 études identifiées, 25 incluent des mineurs. Comme l'illustre le graphique ci-dessous, parmi ces 25 études, 5 ne précisent pas d'âge minimal ou maximal pour l'inclusion (enfants et adultes inclus), 13 ont un âge minimal d'inclusion entre 10 et 18 ans et incluent aussi des adultes, et seulement 1 % (n = 7) précise un âge d'inclusion inférieur à 10 ans et un âge maximal d'inclusion (voir tableau 2).

Répartition des 733 études cliniques avec anti-PD-1 selon l'âge Figure 5. minimal d'inclusion



Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Concernant les 83 études de phase III, seulement deux essais cliniques, visant par ailleurs à évaluer l'efficacité du nivolumab, incluent les patients à partir de 15 ans. Ces deux études concernent le traitement du mélanome (de stade III ou IV). Les autres études de phase III ne ciblent que les populations adultes (>18 ans ou > 21 ans selon les études).

Le tableau ci-dessous présente, pour les études de phase I et II menées spécifiquement en pédiatrie ou chez le jeune adulte, les localisations et les âges des participants inclus selon la molécule à l'étude. Ces études sont au nombre de 7 et portent le plus souvent sur plusieurs localisations de tumeurs. D'après ces résultats, les tumeurs cérébrales semblent être la localisation la plus courante des essais cliniques évaluant des anti-PD-1 en pédiatrie.

Tableau 2. Présentation des essais cliniques de phase I et II pédiatriques évaluant un anti-PD-1

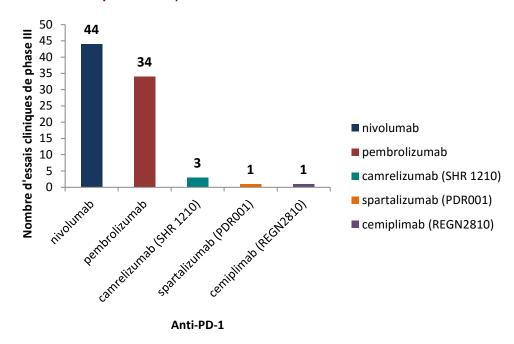
	Âge des participants inclus	Localisations		
	12 mois à 18 ans	Multiples (Cancers hypermutants)		
Nivolumab	12 mois à 30 ans	Multiples (sarcomes ou tumeurs solides réfractaires ou récurrentes)		
	6 mois à 21 ans	Tumeurs malignes du système nerveux central		
	5 ans à 30 ans	Lymphome de Hodgkin		
	6 mois à 17 ans	Multiples (lymphomes, mélanomes, autres tumeurs solides réfractaires)		
Pembrolizumab	1 à 29 ans	Cerveau (tumeurs du cerveau hypermutantes, gliome diffus pontique intrinsèque, gliomes réfractaires ou progressifs)		
Pidilizumab	3 ans à 21 ans	Cerveau (gliome diffus pontique intrinsèque)		

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Anti-PD-1: focus sur toutes les phases III et les phases II marquantes

Cinq des 15 molécules anti-PD-1 actuellement en recherche clinique sont évaluées dans un essai clinique de phase III: nivolumab, pembrolizumab, spartalizumab (PDR001), cemiplimab (REGN2810), camrelizumab (SHR1210). Les deux molécules principalement utilisées dans les essais de phase III sont le pembrolizumab et le nivolumab, avec respectivement 44 et 34 essais cliniques de phase III en cours. La plupart des essais cliniques de phase III en cours utilisent les anti-PD-1 à un stade avancé de la maladie (93 %).

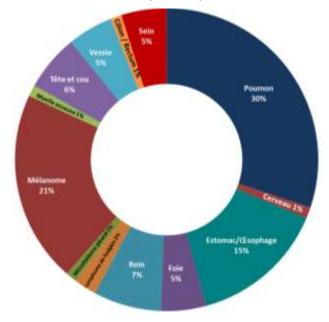
Figure 6. Anti-PD-1: nombre d'essais cliniques de phase III en cours (incluant les phases II-III)



> Localisations tumorales ciblées par les anti-PD-1 en phase III

Le graphique ci-dessous représente la répartition des 83 essais cliniques de phase III selon la localisation visée par les anti-PD-1. Ces études portent sur une diversité notable de localisations tumorales. Les deux localisations majoritaires sont le cancer du poumon (30 %) et le mélanome (21 %).

Figure 7. Répartition des localisations tumorales ciblées par les anti-PD-1 dans les essais cliniques de phase III



Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Les localisations tumorales ciblées dans les essais de phase III par le nivolumab et le pembrolizumab sont décrites sur le graphique ci-dessous.

16 12 Nombre d'essais cliniques 10 6 4 Pembrolizumab

Localisations tumorales des essais cliniques de phase III avec Figure 8. nivolumab et pembrolizumab

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Si l'attention se focalise sur les autres anticorps pour lesquels des essais cliniques actifs de phase III ont été identifiés, trois essais cliniques sont en cours avec l'anticorps camrelizumab (SHR1210), dont un essai dans chacune des localisations suivantes : foie, poumon (cancer bronchique non à petites cellules), et œsophage. Les anticorps spartalizumab (PDR001) et cemiplimab (REGN2810) sont, quant à eux, évalués chacun dans un seul essai clinique de phase III en cours pour traiter respectivement le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules.

> Données spécifiques par type de cancer

Poumon

Vingt-deux essais cliniques de phase III évaluent un anti-PD-1 dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

Trois sont en cours dans les cancers bronchiques à petites cellules.

14 **Nombre d'essais cliniques** 12 10 7 8 6 4 2 ■ cancer bronchique à 1 1 2 petites cellules cancer bronchique non à petites cellules Anti-PD-1

Figure 9. Répartition des essais cliniques de phase III avec des anti-PD-1 selon le type de cancer bronchique

Carcinome à cellules de Merkel

Il n'y a pas d'essai clinique de phase III en cours pour le cancer à cellules de Merkel. À noter, deux essais cliniques de phase II sont en cours dans cette indication : un avec le pembrolizumab et un avec nivolumab.

Cancer colorectal et instabilité microsatellitaire (MSI)

Une seule étude de phase III est en cours dans le cancer colorectal avec le pembrolizumab. Cette étude se focalise sur les patients présentant une instabilité microsatellitaire. En effet, elle a pour critère d'inclusion le diagnostic d'un carcinome colorectal de stade IV avec confirmation de la présence de microsatellites instables élevée et/ou confirmation d'une déficience sur le gène MMR.

On peut aussi noter que 12 études de phase II sont en cours pour une indication dans le cancer colorectal (4 avec nivolumab ; 8 avec pembrolizumab)

Parmi ces 12 études, 5 précisent que le statut sur l'instabilité microsatellitaire sera renseigné. Deux de ces études ont prévu, dans les objectifs secondaires (NCT01876511) ou tertiaires (NCT02949219), d'analyser si le statut sur l'instabilité microsatellitaire a un impact sur la réponse au traitement.

Cancer du sein

Les quatre essais cliniques de phase III, en cours dans la localisation du sein, concernent tous le cancer du sein triple négatif. L'anti-PD-1 à l'étude pour ces quatre essais est le pembrolizumab.

Glioblastome

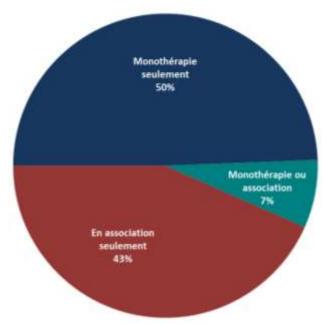
Une seule étude de phase III est en cours pour une indication dans le glioblastome, qui recrute des patients à partir de 18 ans. On peut cependant noter que, parmi les sept études pédiatriques de phase II (ou I-II) mentionnées dans le tableau 3, trois études incluent des enfants souffrant de tumeur cérébrale maligne.

Cancers hématologiques

Seul un seul essai clinique de phase III dans le myélome multiple évaluant nivolumab et deux dans le lymphome de Hodgkin sont en cours. Dans le myélome, des essais avec pembrolizumab ont été arrêtés (3) en raison d'un risque de décès accru en association à la dexamethasone et aux médicaments immunomodulateurs (IMIDs). En outre, 80 essais cliniques de phase I et II sont en cours avec des anti-PD-1 dans les cancers hématologiques.

Modalité d'utilisation des immunothérapies spécifiques dans les essais cliniques

Dans les essais recensés, les anti-PD-1 peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres types de thérapies (voir graphique ci-dessous).



Modalités d'utilisation des anti-PD-1 dans les essais cliniques Figure 10.

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Pour plus de la moitié (57 %, n = 47) des essais cliniques de phase III avec les anti-PD-1, il y a un bras expérimental avec un anti-PD-1 administré en monothérapie. Parmi ces 47 essais, 41 évaluent seulement l'anti-PD-1 en monothérapie ; 6 ont au moins deux bras expérimentaux, dont un évaluant l'anti-PD-1 en monothérapie et un autre bras évaluant l'anti-PD-1 en association (3 associant nivolumab avec ipilimumab; et 3 associant pembrolizumab à une chimiothérapie conventionnelle). En tout, 50 % de ces essais cliniques de phase III évaluent un anti-PD-1 en association avec d'autres thérapies. Le graphique ci-après présente les types d'associations à base d'anti-PD-1 évaluées dans les essais cliniques de phase III et la proportion de chacune d'entre elles.

Multiples
19%

Chimiothérapie
31%

Autres
5%

Immunothérapie
spécifique
33%

Figure 11. Répartition des types d'associations avec les anti-PD-1 évaluées dans les essais cliniques de phase III

Lorsque les anti-PD-1 sont administrés en association avec d'autres thérapies, il s'agit le plus souvent de chimiothérapies (31 %) ou d'une association à une autre immunothérapie.

19 essais cliniques de phase III, soit 39 %, ont un bras expérimental associant le nivolumab à l'ipilimumab L'immunothérapie spécifique la plus souvent associée avec un anti-PD-1 est l'anti-CTLA-4 ipilimumab, en association avec le nivolumab. Parmi les 44 essais cliniques de phase III impliquant le nivolumab, 19, soit 39 %, ont un bras expérimental associant le nivolumab à l'ipilimumab. Plusieurs essais cliniques

prévoient un schéma d'administration avec une première phase associant le nivolumab et l'ipilimumab ; suivi par une seconde phase en monothérapie avec le nivolumab.

Anti-PD-L1

EN RÉSUMÉ

311 essais cliniques évaluant 8 anti-PD-L1 différents étaient en cours en juillet 2017, représentant environ 80 000 patients recrutés. Seuls 4 de ces 311 essais cliniques incluaient des patients pédiatriques.

50 essais en cours étaient en phase III (incluant les phases II /III) et évaluaient 3 anti-PD-L1 différents. Ces études concernaient 12 grandes localisations tumorales. Les deux cancers majoritairement ciblés étaient le cancer du poumon (n = 22) et le cancer de la vessie (n = 6). 88 % de ces essais cliniques de phase III utilisaient les anti-PD-L1 à un stade avancé ou métastatique de la maladie.

33 essais cliniques de phase III évaluaient un anti-PDL-1 en association avec une autre thérapie. Il s'agissait le plus souvent d'association à une chimiothérapie conventionnelle et, dans une moindre mesure, à une autre immunothérapie spécifique. Concernant ce dernier cas, il s'agissait toujours d'une association de l'anti-PD-L1 durvalumab avec l'anti-CTLA-4 tremelimumab (9 essais cliniques), tous deux développés par le même laboratoire pharmaceutique.

Bien que l'avelumab ait récemment obtenu une AMM dans l'Union européenne dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel, aucun essai clinique de phase III n'a été identifié dans cette pathologie ; seules deux études de phase II avec cet anti-PD-L1 sont en cours dans cette indication.

> Nombre d'essais en cours et répartition en termes de phase

En 2017,

311 essais cliniques impliquant des anti-PD-L1 en cours pour 8 molécules différentes En juillet 2017, 311 essais cliniques impliquant des anti-PD-L1 étaient en cours, dont 16 % en phase III (incluant les phases II-III), ce qui représente environ 80 000 patients recrutés. Ces essais concernaient huits molécules différentes (voir tableau ci-dessous).

Tableau 3. Répartition des essais cliniques concernant les anti-PD-L1

	Phase I	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	Phase III	Total
Atezolizumab	41	11	44	1	24	121
Avelumab	8	4	12	0	11	35
Durvalumab	43	33	58	1	13	148
LY3300054	2	0	0	0	0	2
KN035	2	0	0	0	0	2
CA-170	1	0	0	0	0	1
BMS-936559	1	0	0	0	0	1
FAZ053	1	0	0	0	0	1
Total	99	48	114	2	48	311

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

> Répartition par âge

Sur les 311 études identifiées, quatre sont réalisées en pédiatrie, mais aucune en phase III. Sur ces quatre études, seulement deux incluent des patients de moins de 10 ans et évaluent l'atezolizumab respectivement dans des tumeurs solides et des sarcomes.

Focus sur les phases III et les phases II des cancers orphelins

Il y a actuellement trois anti-PD-L1 utilisés dans des essais cliniques de phase III: durvalumab, avelumab et atezolizumab. Le nombre d'essais cliniques avec chacune de ces trois molécules est indiqué sur le graphique ci-dessous. 88 % des essais cliniques de phase III concernent des stades métastatiques et avancés.

25 25 14 11 Abezolizumab Durvalumab Avefumati Anti-PO-LL

Anti-PD-L1: nombre d'essais cliniques de phase III en cours selon Figure 12. les anticorps monoclonaux (incluant les phases II-III)

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

> Localisations

Sur les 50 essais cliniques de phase III, la localisation principale est le poumon (44 %), suivie par la vessie (12 %).

Vessie 12% Poumon 44% Sein 8% Rein 6%

Ovaire

Figure 13. Localisations tumorales ciblées par les anti-PD-L1 dans les essais cliniques de phase III

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Les localisations tumorales ciblées avec l'atezolizumab, l'avelumab et le durvalumab sont décrites sur le graphique ci-dessous.

12 10 10 10 Atezolizumah Avefumab Durvalumab Localisations

Figure 14. Répartition des essais cliniques selon la localisation tumorale pour les trois anti-PD-L1 actuellement en phase III

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

> Données spécifiques par type de cancer

Poumon

Vingt essais cliniques visent à montrer une efficacité dans les cancers bronchiques non à petites cellules; deux sont en cours pour les cancers bronchiques à petites cellules.

25 20 20 Nombre d'essais cliniques 15 Cancer bronchique à petites cellules 10 Cancer bronchique non à petites cellules 5 n Atezolizumab. Avelumab Durvalumab Total Anti-PD-L1

Répartition des essais cliniques de phase III avec des anti-PD-L1 selon le type de cancer bronchique

Carcinome à cellules de Merkel

Aucun essai clinique de phase III n'est actuellement en cours dans le cancer de la cellule de Merkel. Mais deux études de phase II avec avelumab sont en cours dans cette pathologie. D'ailleurs, l'anti-PD-L1 avelumab vient d'obtenir une AMM européenne en septembre 2017 dans cette indication.

Cancer colorectal et instabilité microsatellitaire

Une seule étude de phase III est actuellement en cours pour le cancer colorectal avec atezolizumab. Ce faible nombre d'études de phase III peut s'expliquer par une inactivité des anti-PD-L1 préalablement démontrée dans cette localisation.

Concernant les phases I et II, dix essais cliniques sont en cours dans cette localisation. Il est précisé pour sept d'entre eux que le statut microsatellite sera déterminé : pour trois, la présence d'une instabilité microsatellitaire élevée est un critère d'exclusion, pour l'une d'entre elles, il s'agit d'un critère d'inclusion.

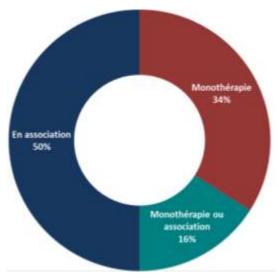
Cancer du sein

Les quatres essais cliniques de phase III en cours dans la localisation du sein concernent tous le cancer du sein triple négatif. L'absence d'essais cliniques de phase III dans les autres cancers du sein peut s'expliquer par des résultats d'essais antérieurs montrant une faible activité anti-tumorale.

> Modalité d'utilisation des immunothérapies spécifiques

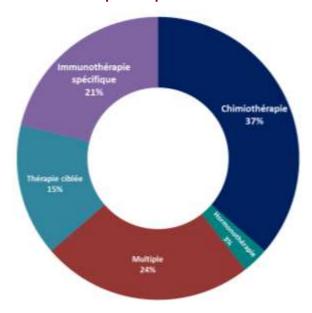
Dans les essais recensés, les anti-PD-L1 peuvent être utilisés en monothérapie, ou en association avec d'autres types de thérapies (voir graphique ci-contre).

Modalité d'utilisation des anti-PD-L1 dans les essais cliniques de phase III



Pour 50 % (n = 25) des essais cliniques avec les anti-PD-L1, il y a un bras expérimental avec un anti-PD-L1 administré en monothérapie. Parmi ces 25 essais, 17 évaluent seulement l'anti-PD-1 en monothérapie; et huit ont au moins deux bras expérimentaux, dont un évaluant l'anti-PD-L1 en monothérapie et un autre bras évaluant l'anti-PD-L1 en association (6 associant durvalumab avec tremelimumab; et 2 associant avelumab à une chimiothérapie conventionnelle). Il y a en tout 66 % (n = 33) des essais cliniques de phase III qui utilisent l'anti-PD-L1 en association avec d'autres thérapies. La répartition des types d'associations retrouvés dans ces essais cliniques est présentée sur le graphique ci-dessous. L'association d'un anti-PD-L1 avec une autre immunothérapie spécifique concerne uniquement le durvalumab associé avec le tremelimumab (9 essais cliniques de phase III).

Répartition des associations rencontrées avec les anti-PD-L1 dans Figure 17. les essais cliniques de phase III



Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa

Anti-CTLA-4

EN RÉSUMÉ

282 essais cliniques évaluant 3 anti-CTLA-4 différents étaient en cours en juillet 2017, représentant environ 70 000 patients recrutés. Seulement 13 essais cliniques incluaient des patients pédiatriques.

39 essais cliniques en cours étaient en phase III (incluant les phases II/III) et évaluaient deux anti-CTLA-4. Ces études concernaient dix localisations tumorales dont les deux principales étaient le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules.

30 essais cliniques de phase III évaluaient un anti-CTLA-4 en association avec une autre thérapie. Il s'agit majoritairement d'une association à une autre immunothérapie spécifique. Les 9 essais cliniques de phase III, qui ont évalué un anti-CTLA-4 en monothérapie, concernaient exclusivement l'ipilimumab.

> Nombre d'essais cliniques en cours et répartition en termes de phase

En 2017.

282 essais cliniques impliquant une immunothérapie anti-CTLA-4

En juillet 2017, 282 essais cliniques impliquant une immunothérapie anti-CTLA-4 étaient en cours, ce qui représente environ 70 000 patients recrutés. Ces essais cliniques concernent trois molécules: AGEN-1884, ipilimumab, tremelimumab. Ces deux derniers font l'objet d'essais de phase III, alors que l'AGEN-1884 n'est développé qu'en phase précoce (phase I).

Tableau 4. Répartition des essais cliniques concernant les anti-CTLA-4

	Phase I	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	Phase III	TOTAL
AGEN-1884	1	0	0	0	0	1
lpilimumab	56	31	89	1	29	206
Tremelimumab	21	16	29	0	9	75
Total	78	47	118	1	38	282

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

> Répartition par âge

Les essais cliniques en développement avec des anti-CTLA-4 concernent essentiellement des patients adultes : 269 essais cliniques ne recrutent que des patients âgés de plus de 18 ans.

Seulement 13 essais cliniques recrutent des patients pédiatriques :

- 11 essais avec l'ipilimumab;
- 2 essais avec le tremelimumab.

Focus sur les phases III

L'ipilimumab et le tremelimumab sont les deux seuls anti-CTLA-4 développés dans des essais cliniques de phase III. Cela représente 39 essais cliniques (phases II/III comprises) répartis comme suit :

- 30 essais cliniques de phase III avec l'ipilimumab ;
- 9 essais cliniques de phase III avec le tremelimumab.

> Localisations

Le développement des anti-CTLA-4 en phase III concerne des localisations variées (10 au total). Les résultats sont représentés sur le graphique ci-dessous.

Les essais cliniques de phase III dans le mélanome sont les plus représentés mais ne concernent que l'ipilimumab. Ceci s'explique notamment par des résultats négatifs de l'essai clinique pivot qui évaluait le tremelimumab en monothérapie dans le mélanome (4). Alors que pour les localisations bronchiques, tête et cou et urothélial concernent le tremelimumab et l'ipilimumab.

Vombre d'essais cliniques 10 ■ Tremelimumab Localisations

Localisations tumorales visées par les essais cliniques de phase III évaluant ipilimumab, d'une part et tremelimumab, d'autre part

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

> Modalités d'utilisation des immunothérapies anti-CTLA-4 dans les essais cliniques de phase III

Trente essais cliniques de phase III (77 %) avec une immunothérapie anti-CTLA-4 font l'objet d'un développement en association soit avec une autre immunothérapie soit avec de la chimiothérapie.

30 essais cliniques de phase III (77 %) en association

Neuf essais cliniques de phase III (23 %) sont développés exclusivement monothérapie et concernent l'ipilimumab.

Le tremelimumab n'est, quant à lui, pas développé en monothérapie mais en association.

Zoom sur l'ipilimumab

Dix-neuf essais cliniques de phase III (63 %) avec l'ipilimumab sont réalisés en association avec une autre immunothérapie : le nivolumab (anti-PD-1).

Tableau 5. Répartition des types d'associations observées avec l'ipilimumab dans les essais cliniques de phase III

lpilimumab	Nombre d'essais cliniques de phase III
Association Nivolumab ou Fotemustine	1
Monothérapie	9
Association Nivolumab	18
Association Paclitaxel et Carboplatine	2
TOTAL	30

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Zoom sur le tremelimumab

Le tremelimumab n'est pas développé en monothérapie, mais toujours associé à une immunothérapie, en l'occurrence le durvalumab (anti-PD-L1).

Tableau 6. Répartition des types d'associations observées avec le tremelimumab dans les essais cliniques de phase III

Tremelimumab	Nombre d'essais cliniques de phase III
Association Durvalumab	7
Association Durvalumab + Chimiothérapie	2
Monothérapie	0
TOTAL	9

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

• CAR-T

EN RÉSUMÉ

189 essais cliniques évaluant des cellules CAR-T étaient en cours en juillet 2017, représentant environ 700 patients recrutés.

39 % des essais cliniques incluaient des patients pédiatriques et 94 % des essais cliniques concernaient des phases précoces (phase I et phases I-II).

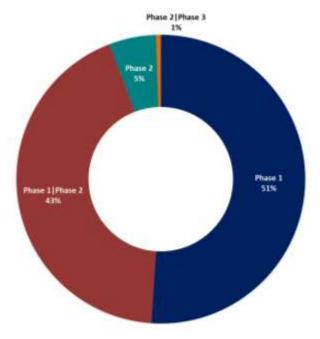
L'ensemble de ces essais cliniques évalue 34 cibles différentes, dont les indications sont majoritairement en hématologie.

> Nombre d'essais cliniques en cours et répartition en termes de phase

En juillet 2017, 189 essais cliniques impliquant des cellules CAR-T étaient en cours, ce qui représente environ 7 700 patients recrutés. Ces molécules sont essentiellement développées dans le cadre des essais de phase précoce : 51 % des essais cliniques sont en phase I et 43 % en phases I-II.

189 essais cliniques impliquant des cellules CAR-T

Figure 19. Répartition des phases de développement des cellules CAR-T en cours

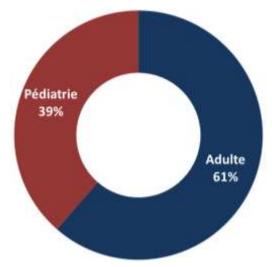


Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

> Répartition par âge

Les essais cliniques avec les cellules CAR-T font l'objet d'un développement chez l'adulte et chez l'enfant. En effet, 39 % des essais cliniques avec les cellules CAR-T sont menés chez des patients pédiatriques.

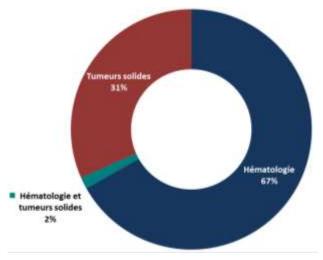
Répartition des essais cliniques en cours avec un CAR-T selon Figure 20. qu'ils sont menés chez l'adulte ou l'enfant



> Localisations

Le développement des cellules CAR-T concerne majoritairement des essais cliniques en hématologie maligne avec 67 % des études en cours. Les tumeurs solides représentent 31 % des études en cours, alors que 2 % des essais sont développés à la fois dans les tumeurs solides et en hématologie.

Figure 21. Répartition des indications des cellules CAR-T pour les 190 essais cliniques en cours



Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

Cibles identifiées

Plus de 97 % des essais cliniques en cours impliquant des cellules CAR-T sont développés pour une cible particulière. Cinq essais cliniques, représentant moins de 3 % des essais, sont des études au design particulier évaluant chacune simultanément plusieurs cellules CAR-T dont la cible varie et ce dans des pathologies diverses.

34 cibles différentes de cellules CAR-T ont été identifiées (le tableau 7 mentionne le nombre d'essais par cible).

En 2017,

34 cibles différentes de cellules CAR-T identifiées

La cible la plus retrouvée dans les essais cliniques est le CD19. Elle représente 46 % des essais cliniques en cours avec cellules CAR-T. Ensuite, on retrouve la mésothéline avec 6 % des essais cliniques. Certains essais cliniques évaluent des cellules CAR-T agissant sur deux cibles (par exemple : CD19 et CD22; CD19 et CD20). 16 cibles ne font l'objet que d'un seul essai clinique chacune (B338M, CD133, CD 171, CD28, CD7,

CD70, cMET, EphA2, FAP, IgT, LeY, LMP1, MG7, PD-L1, PSCA, ROR1). Elles ne figurent pas pour des raisons de lisibilité dans le tableau ci-dessous, qui décrit le nombre d'essais cliniques en cours selon les cibles considérées.

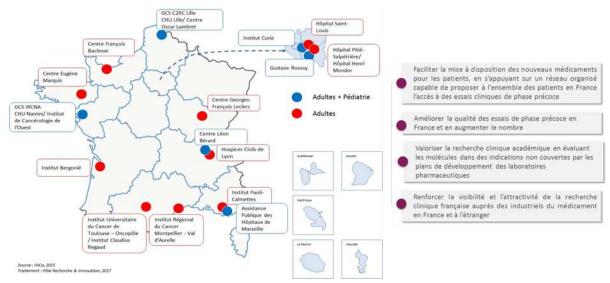
Tableau 7. Répartition des essais cliniques impliquant des cellules CAR-T en cours selon leur cible

Cibles des cellules CAR-T	Nombre d'essais associés
Une seule	cible
CD19	86 essais
Mesothéline	12 essais
EGFR	8 essais
CD30	8 essais
HER2	6 essais
GD2	5 essais
CD123	5 essais
BCMA	4 essais
CD22	4 essais
CD33	4 essais
GPC3	4 essais
MUC1	4 essais
CD20	3 essais
CEA	3 essais
CD138	2 essais
EpCAM	2 essais
NKG2D	2 essais
PSMA	2 essais
Deux cit	ples
CD19 et CD22	2 essais
CD19 et CD20	1 essai

Source: ClinicalTrials.gov, traitement INCa.

1.2. Programme CLIP² de l'Institut national du cancer

Lors du premier Plan cancer 2009-2013 (5), l'Institut national du cancer a initié la structuration des CLIP² (centres labellisés INCa de phase précoce), en labellisant seize centres en 2010. Il s'agit de centres investigateurs spécialisés dans les essais précoces de nouveaux médicaments, provenant de laboratoires pharmaceutiques, de sociétés de biotechnologies, ou de laboratoires académiques. Ils bénéficient d'un soutien logistique et financier de l'INCa en vue de se hisser au plus haut niveau international de qualité dans la réalisation d'essais cliniques de phase précoce.



Distribution géographique des CLIP² et principaux objectifs

En 2016, 247 essais d'immunothérapie ouverts aux inclusions dans les CLIP², pour près de 1 700 patients

Après une première expérience menée de 2010 à 2014, le Plan cancer 2014-2019 a permis de poursuivre cette initiative CLIP² en favorisant la création de centres dédiés aux enfants. Ainsi, sur les seize nouvelles structures labellisées jusqu'en 2019, six d'entre elles présentent la double labellisation pour leur activité en cancérologie pédiatrique.

Cette structuration a accru la visibilité des CLIP² et de la recherche clinique française, et a suscité un intérêt croissant de la part des laboratoires pharmaceutiques, en contribuant, depuis la première campagne de labellisation, à l'augmentation globale du nombre d'essais cliniques de phase précoce ouverts au sein des CLIP2 (+ 88 % avec 661 essais cliniques ouverts en 2016) et du nombre de patients inclus (+ 153 % avec 4 661 patients inclus et traités en 2016).

l'immunothérapie spécifique de comme nouvelle thérapeutique en oncologie a conduit à une nette augmentation du nombre d'essais d'immunothérapie.

En 2016, on dénombrait 247 essais d'immunothérapie encore ouverts aux inclusions dans les CLIP², pour près de 1 700 patients inclus. Quatre-vingt nouveaux essais d'immunothérapie ont été ouverts en 2016, ce qui représente une augmentation

significative de 53 %, alors qu'on observe une stabilisation concomitante du nombre de nouveaux essais évaluant les thérapies ciblées et chimiothérapies (fig. 23).

140 **2015** 120 ■ 2016 100 80 60 40 20 0 TC CT RP RT HT

Figure 23. Répartition et évolution du nombre de nouveaux essais médicamenteux par type de traitement évalué

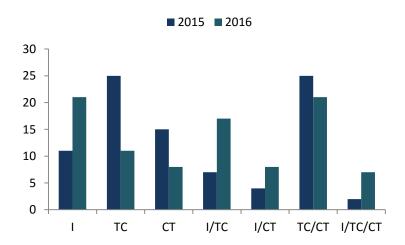
Source : Enquête annuelle d'activité des CLIP². I : Immunothérapie ; TC : Thérapies ciblées ; CT : Chimiothérapie; HT: Hormonothérapie; RP: Radio-pharmaceutiques; RT: Radiothérapie.

Cette tendance est également confirmée en termes de répartition du nombre de nouveaux essais d'associations médicamenteuses par type de traitement (fig. 24), avec:

- une augmentation des essais associant plusieurs immunothérapies (+ 90 %);
- > une augmentation des essais associant de l'immunothérapie et des thérapies ciblées (+ 142 %);
- un nombre d'essais, associant l'immunothérapie et la chimiothérapie, multiplié par deux entre 2015 et 2016;
-) et, bien que minoritaire, un nombre d'essais associant les trois traitements (immunothérapie, thérapies ciblées et chimiothérapie) multiplié par plus de trois entre 2015 et 2016 (+ 350 %).

On constate en parallèle une diminution de moitié des essais associant des thérapies ciblées ou de la chimiothérapie, et une diminution des essais associant des thérapies ciblées à de la chimiothérapie (- 16 %) (fig. 24).

Figure 24. Répartition et évolution du nombre de nouveaux essais d'association médicamenteuse en fonction du type de traitement

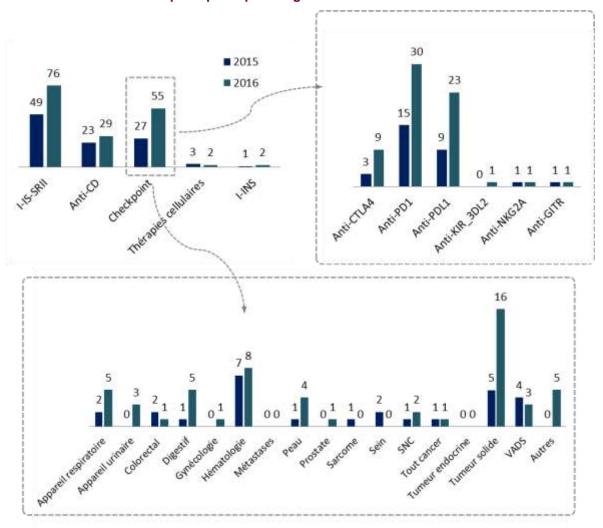


Source : Enquête annuelle d'activité des CLIP² I : Immunothérapie ; TC : Thérapies ciblées ; CT : Chimiothérapie ; HT : Hormonothérapie ; RP : Radio-pharmaceutiques ; RT : Radiothérapie

Si l'on s'intéresse de plus près à la répartition des essais au sein de cette classe immuno-oncologique, parmi les 80 nouveaux essais d'immunothérapie, 76 concernent des essais d'immunothérapies spécifiques sans mémoire immunitaire, correspondant à une augmentation de 55 % en un an. Au sein de cette classe, on constate également une augmentation de 26 % des essais évaluant les anticorps dirigés sur les marqueurs de surface, mais surtout un nombre d'essais évaluant les inhibiteurs de points de contrôle multiplié par deux en un an (passant de 27 à 55).

Parmi cette classe des inhibiteurs de points de contrôle, on observe une prédominance des essais évaluant les anti-CTLA4, les anti-PD-1 et les anti-PD-L1, avec encore très peu d'essais au sein des CLIP² étudiant de nouvelles cibles thérapeutiques (KIR_3DL2, NKG2A, GITR). Par ailleurs, en parallèle de la forte augmentation des essais évaluant les anti-PD-1 (+ 200 %) et anti-PD-L1 (+ 255 %), on peut faire le constat d'un spectre pathologique très large puisque les essais précoces conduits au sein des CLIP² ciblent près de vingt types de cancers différents (fig. 25).

Ce constat, confirmé par la littérature, est spectaculaire, puisque c'est la première fois en cancérologie qu'une classe médicamenteuse présente un spectre d'activité aussi large, capable d'avoir des activités dans des pathologies aussi différentes que des adénocarcinomes épidermoïdes pulmonaires, des lymphomes ou des mélanomes.



Distribution des essais d'immunothérapie spécifique par classe Figure 25. thérapeutique et pathologie

Source : Enquête annuelle d'activité des CLIP2. I-IS-SRII : Immunothérapies spécifiques sans mémoire immunitaire induite ; I-INS : Immunothérapie non spécifique.

Cette augmentation se vérifie également en termes d'inclusions (fig. 26), puisqu'en 2016, 1 601 patients ont été inclus au sein des CLIP² dans les 76 nouveaux essais évaluant les immunothérapies spécifiques, ce qui représente une augmentation d'environ 155 % en un an.

Et parmi les 55 nouveaux essais évaluant les inhibiteurs de points de contrôle (fig. 26), près de 1 300 patients ont été inclus en 2016, correspondant à une augmentation de près de 230 % en un an.

1601 1273 ■ 2015 ■ 2016 626 434 386 34 15 10 3 IS anti-CD Checkpoint Thérapies Autres INS INS Vaccins cellulaires

Figure 26. Répartition des inclusions dans les nouveaux essais de phases précoces évaluant un médicament d'immunothérapie spécifique

Source : Enquête annuelle d'activité des CLIP². IS : Immunothérapies spécifiques; INS : Immunothérapie non spécifique.

1.3. Programme AcSé de l'Institut national du cancer

Le programme de recherche clinique AcSé a été lancé par l'Institut national du cancer en juin 2013. Il vise à proposer et à sécuriser l'accès hors AMM à des thérapies ciblées pour lesquelles une indication existe déjà dans un autre organe. Ces traitements sont étudiés dans des essais cliniques de phase II ouverts à des patients, adultes et enfants, atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique, et dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament ou une justification scientifique forte.

Ce programme novateur a pour objectif d'ouvrir les indications de prescription des médicaments innovants à d'autres cancers, en basant la stratégie thérapeutique sur le profil biologique des tumeurs et non pas uniquement sur l'organe d'origine. Ainsi, il propose, à des patients atteints d'un cancer, en échec de thérapeutiques validées et ne pouvant bénéficier d'un essai clinique actif, des thérapies ciblant les mutations génétiques ou un mécanisme moléculaire présent dans leur tumeur (solide ou hématologique), indépendamment de l'organe concerné. Il permet à ces patients de bénéficier d'un accès aux molécules innovantes de façon sécurisée et sur l'ensemble du territoire, grâce à leur participation à un essai clinique de phase II. Il donne la possibilité de recueillir des données d'efficacité clinique et de sécurité qui seront utiles à la communauté scientifique, aux professionnels de santé et aux patients. Ces essais sont proposés à un grand nombre d'établissements français ayant une autorisation de traitement du cancer par chimiothérapie et en capacité de réaliser des recherches cliniques sur l'ensemble du territoire. La promotion de ces essais est académique ; les firmes s'engagent à mettre à disposition et à distribuer leurs médicaments gratuitement; le financement provient notamment de l'INCa, de fondations, d'associations de patients, des firmes pharmaceutiques.

La mise en œuvre du programme AcSé répond à plusieurs constats :

-) une molécule innovante disposant d'une AMM, ou qui va en obtenir une pour un cancer d'un organe déterminé, peut être efficace pour des patients atteints d'un cancer d'organe différent, mais présentant l'anomalie génétique ou le mécanisme ciblé par la molécule. Il s'agit de permettre d'ouvrir les indications de prescription d'un médicament innovant à d'autres pathologies;
- I'usage hors-AMM d'un médicament innovant ne permet pas la collecte d'informations en termes notamment de pharmacovigilance et d'efficacité. Il est donc nécessaire de mieux encadrer la prescription de ce type de médicament, afin de garantir aux patients les meilleures conditions de sécurité mais aussi d'égalité d'accès à ces thérapeutiques sur le territoire;
- trop peu d'essais cliniques sont proposés aux patients en situation d'échec thérapeutique ;
- Ia recherche académique doit s'intéresser aux indications de cancer, en particulier de certaines formes rares, qui ne font pas l'objet d'une stratégie de développement thérapeutique de la part des laboratoires pharmaceutiques.

Les principes du programme AcSé sont alors :

- la sécurité des patients en leur permettant de bénéficier de traitements innovants dans le cadre d'essais cliniques contrôlés;
- Ia production de données scientifiques, en étudiant l'intérêt de ces molécules innovantes, en termes d'efficacité et de tolérance et leur publication ;
- I'équité d'accès aux traitements sur l'ensemble du territoire français ;
- Ile principe de non-concurrence. Ce programme ne se substitue pas à la recherche de développement et ne s'inscrit qu'en complément des essais cliniques disponibles qui sont privilégiés et encouragés.

Les essais cliniques du programme s'appuient sur les organisations et les réseaux labellisés par l'Institut national du cancer tels que les 28 plateformes de génétique moléculaires dès lors que des cibles moléculaires sont recherchées, les réseaux cancers rares ou les CLIP² pédiatriques.

Les essais suivants sont actuellement ouverts aux inclusions :

- AcSé-Crizotinib médicament autorisé aux patients adultes souffrant d'un cancer du poumon et présentant, comme altération moléculaire, une translocation du gène ALK;
- AcSé-Vemurafenib médicament indiqué dans le traitement des mélanomes chez les patients présentant la mutation V600-BRAF;
- AcSé-eSMART, premier essai clinique entièrement dédié aux enfants, a été ouvert en juillet 2016. Il met simultanément à disposition plusieurs thérapies ciblées dans un même essai clinique pour les enfants et les adolescents porteurs de cancers réfractaires ou en rechute, en fonction du profil moléculaire de leur tumeur systématiquement recherché dans un programme soutenu par le PHRC. Au 1er janvier 2018, sept bras de traitement d'une dizaine de médicaments seuls ou en associations sont ouverts, dont un bras avec un anti PD-1 (81 patients sont inclus).

L'émergence de l'immunothérapie par anti-PD-1, comme nouvelle stratégie thérapeutique en oncologie, a conduit à l'élaboration de deux essais cliniques de phase précoce visant à évaluer les deux agents disposant de premières AMM dans le

2 essais cliniques AcSé pour 11 types de cancers rares

traitement de cancers rares. Ces essais, AcSé-Nivolumab & AcSé-Pembrolizumab, mis en place durant le premier semestre 2017, s'appuient sur l'organisation des réseaux cancers rares labellisés par l'INCa.

Les essais AcSé-Nivolumab et AcSé-Pembrolizumab ont pour objectif d'évaluer deux agents anti-PD-1 dans le traitement de certains cancers rares.

- > Onze types de cancers rares (cohortes) sont à ce jour concernés par ces deux essais ; il s'agit pour AcSé-nivolumab des cancers rares de la peau, de la tête et du cou, du rein, du pénis, des tumeurs MSI non colorectales et des cancers avec une mutation de POLE, et pour AcSé pembrolizumab des cancers rares ovariens, cancers thyroïdiens, neuroendocriniens, des cellules germinales, des lymphomes primitifs du système nerveux central et des sarcomes.
- Ils s'appuient sur l'organisation des réseaux cancers rares labellisés par l'Institut national du cancer.
- Ils devraient permettre d'inclure sur trois ans près de 550 patients atteints de cancers rares et en échec thérapeutique. Au 1^{er} janvier 2018, 51 patients ont été inclus dans l'essai AcSé nivolumab et 49 dans l'essai AcSé pembrolizumab.

Au 1^{er} janvier 2018, 51 patients inclus dans l'essai AcSé nivolumab et 49 dans l'essai AcSé embrolizumab.

2. LES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES **AUTORISÉES**

2.1. Autorisations de mise sur le marché : focus sur les libellés d'indications thérapeutiques

Cette section se focalise sur les AMM européennes pour les produits déjà autorisés dans une ou plusieurs indications thérapeutiques dans l'Union européenne (UE). Les cellules CAR-T n'ont pas encore obtenu d'AMM européenne; pour cette raison, les autorisations obtenues aux États-Unis (6) (7) seront présentées dans ce rapport.

Anti-PD-1

Le premier anti-PD-1 à recevoir une AMM européenne était le nivolumab (Opdivo®), le 19 juin 2015, pour le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Il a été suivi, peu de temps après, par l'obtention d'une AMM européenne pour le pembrolizumab, sous le nom commercial KEYTRUDA®, le 17 juillet 2015, avec une indication similaire pour le traitement du mélanome avancé. En France, ces AMM ont été précédées par l'octroi d'ATU de cohorte permettant un accès précoce à ces traitements.

Depuis sa première AMM obtenue en 2015, le nivolumab a obtenu six extensions d'indications thérapeutiques, dont cinq pour des nouvelles localisations. Ces indications sont précisées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Indications du nivolumab (Opdivo®) dans l'Union européenne, novembre 2017 (8)

Localisation	Indications	Date d'obtention de l'AMM européenne
	Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).*	19-juin-15
Mélanome	Opdivo® est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).*	11-mai-16 (modification du libellé initial pour introduire l'association)
	Opdivo® est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).	19-oct-2017 (modification du libellé pour introduire les données de survie globale)
Cancer bronchique non	Nivolumab BMS® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.*	28-oct-15
à petites cellules (CBNPC)	Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	04-Avril-16 (modification du libellé pour élargir aux non épidermoides)
Carcinome à cellules rénales (CCR)	Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.	04-avr-16
Lymphome de Hodgkin classique (LHc)	Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules-souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	21-nov-16
Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)	Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).	28-avr-17
Carcinome urothélial	Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	02-juin-17

^{*}Ces libellés d'indication ne sont plus valides. Ils ont fait l'objet de modifications aboutissant à l'élargissement de leur population cible respective.

Le pembrolizumab a, quant à lui, obtenu des extensions d'AMM dans trois localisations en plus du mélanome. Toutes les indications du pembrolizumab sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Indications du pembrolizumab (Keytruda®) dans l'Union européenne, novembre 2017 (9)

Localisation	Indications	Date d'obtention de l'AMM européenne
Mélanome	Keytruda [®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	17-juil-15
	Keytruda® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir KEYTRUDA.*	29-Juil-2016
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	Keytruda® est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.	27/01/2017 (extension d'indication en première ligne)
	Keytruda® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.	31/01/2017 (modification du libellé de deuxième ligne)
Lymphome de Hodgkin classique (LHc)	Keytruda® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules-souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.	02-mai-17
Carcinome urothélial	Keytruda® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).	24-aout-17
	Keytruda® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.	24-aout-17

^{*}Ce libellé d'indication n'est plus valide. Il a fait l'objet d'une actualisation pour préciser le seuil de

• Anti-PD-L1

Deux anti-PD-L1 viennent d'être récemment approuvés dans l'Union européenne : l'avelumab (Bavencio®) le 18 septembre 2017, et l'atezolizumab (Tencentriq®) le 21 septembre 2017. Leurs indications thérapeutiques respectives ainsi que les localisations concernées sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Indications des anti-PD-L1 approuvées dans l'Union européenne, novembre 2017 (10) (11)

Molécule (Nom de spécialité)	Localisation	Indications	Date d'obtention de l'AMM européenne
	Carcinome urothélial	Tecentriq® en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine.	21-sept-17
Atezolizumab (Tecentriq®)	Cancer bronchique non à petites cellules	Tecentriq® en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq.	21-sept-17
Avelumab (Bavencio®)	Carcinome à cellules de Merkel	Bavencio® est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.	18-sept-17

Anti-CTLA-4

Actuellement, un seul anti-CTLA-4 est approuvé dans l'Union européenne. Il s'agit de l'ipilimumab commercialisé sous le nom de spécialité Yervoy®. Ce médicament a reçu sa première autorisation de mise sur le marché en Europe le 13 juillet 2011 pour le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement. Puis, le 31 octobre 2013, l'AMM d'ipilimumab a été étendue aux patients naïfs de traitement. Très récemment, en janvier 2018, ce médicament a obtenu une extension d'indication en pédiatrie dans le traitement des mélanomes : il s'agit de la première et seule indication des inhibiteurs de points de contrôle chez les adolescents.

Tableau 11. Indications de l'ipilimumab (Yervoy®) dans l'Union européenne, novembre 2017 (12)

Localisation	Indications	Date d'obtention de l'AMM européenne
	Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement*	13-juil-11
Mélanome	Yervoy® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).*	31-oct-13 (modification du libellé élargissant à la première ligne de traitement)
	Yervoy® est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	18-jan-18 (modification du libellé élargissant à la population pédiatrique)

^{*}Ces libellés d'indication ne sont plus valides. Ils ont fait l'objet de modifications aboutissant à l'élargissement de leur population cible.

• CAR-T

Au moment de la rédaction de ce rapport, aucun CAR-T n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché européenne. Des ATU nominatives ont cependant déjà été octroyées en France pour le tisagenlecleucel, et l'instruction de demandes d'AMM en Europe est en cours l'évaluation.

Cependant deux médicaments ont récemment été approuvés aux États-Unis par la FDA:

- Le tisagenlecleucel Kymriah™, a reçu l'autorisation de la FDA le 30 août 2017 ;
- L'axicabtagene ciloleucel Yescarta™, a reçu l'autorisation de la FDA le 18 octobre 2017.

Les indications de ces deux médicaments de thérapie innovante (MTI) approuvées par la FDA sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Indications des cellules CAR-T aux États-Unis, novembre 2017 (6) (7)

Molécule (Nom de spécialité)	Maladie visée	Indications autorisées par la FDA	Date d'autorisation par la FDA
Tisagenlecleucel (Kymriah™)	Leucémie aiguë lymphoblastique	Kymriah™ is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse	30-août-17
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta™)	Lymphome	Yescarta™ is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma.	18-oct-17

2.2. Principaux résultats d'essais cliniques sous-tendant les AMM des différentes immunothérapies spécifiques

Les principaux résultats d'efficacité des essais cliniques pivots et supportifs des AMM européennes pour les inhibiteurs de points de contrôle et américaines pour les cellules CAR-T sont présentés dans les tableaux ci-dessous et sont issus des résumés des caractéristiques du produit (RCP d'AMM). En complément de ces résultats ont été citées les publications scientifiques associées à ces études. Les informations concernant les données de tolérance des immunothérapies spécifiques seront précisées dans la partie du rapport consacrée aux effets indésirables.

Les résultats des différents critères primaires de chaque étude sont détaillés. Le taux de réponse objective (TRO) est exprimé en pourcentage, la médiane de survie sans progression (SSP) ainsi que la médiane de survie globale (SG) sont exprimées en mois.

Pour rappel, l'AMM d'un médicament est accordée à partir de l'évaluation de données de qualité pharmaceutique, de données précliniques et de données cliniques. Les données cliniques majeures du dossier d'AMM sont issues d'études pivots à partir desquelles est évalué le rapport bénéfices/risques du médicament dans l'indication thérapeutique considérée. Le choix de la survie globale comme critère d'évaluation principal répond aux standards d'évaluation des médicaments anticancéreux fixés par l'European Medicine Agency (EMA) et est le critère le plus robuste et le plus pertinent à des stades avancés de la maladie (13).

Les études cliniques dites de soutien sont soumises dans le dossier de demande d'AMM d'un médicament en complément de la ou des étude(s) pivot(s). Elles permettent de conforter et parfois d'affiner l'analyse du rapport bénéfices/risques du médicament, mais n'ont généralement pas la même robustesse méthodologique qu'une étude pivot.

Anti-PD-1

Nivolumab

Les résultats de treize études cliniques supportant l'obtention d'AMM sont décrits dans le RCP d'AMM du nivolumab, dont neuf études pivots.

Sept des 9 études pivots avaient pour critère principal la survie globale (soit 78 %), dont 6 sur 7 (86 %) pour lesquelles le résultat était statistiquement significatif. La seule étude pivot pour laquelle les résultats de survie globale n'étaient pas statistiquement

7 des 9 études pivots avaient pour critère principal la survie globale

significatifs - Checkmate 037 - montrait cependant une nette amélioration du cocritère principal (taux de réponse objective) dans le groupe recevant le nivolumab par rapport au bras comparateur (cf. tableau 12). Cette étude concernait le mélanome avancé, première localisation à avoir obtenu l'AMM. Cette indication était supportée par trois études pivots de phase III, dont deux avaient pour critère principal la survie globale associée à un autre co-critère primaire, respectivement la survie sans progression pour CheckMate 067, et le taux de réponse objective pour CheckMate 037. Le graphique ci-dessous illustre la répartition des essais cliniques pivots du nivolumab selon le critère principal utilisé.

6 5 5 Nombre d'essais cliniques pivots 2 2 1 0 Taux de réponse objective Co-critères principaux dont la Survie globale survie globale Critère principal

Figure 27. Répartition des essais cliniques pivots supportant les indications de nivolumab selon le critère principal à l'étude

Source: RCP d'AMM. Traitement INCa.

Parmi les six indications pour lesquelles le nivolumab a obtenu une AMM, quatre (soit 67 %) ont été obtenues grâce à des essais cliniques pivots ayant pour critère principal la survie globale. Pour les deux autres indications, dans le lymphome de Hodgkin et le carcinome urothélial, l'AMM a été obtenue à partir de résultats d'études de phase II, ayant pour critère primaire le taux de réponse objective.

Les tableaux ci-dessous résument les résultats des études cliniques pivots et en soutien du nivolumab.

Tableau 13. Résultats des essais cliniques du nivolumab (Opdivo®) dans le traitement du mélanome avancé

Nom de l'essai clinique	CheckMate 037 (pivot) (14)		CheckMate 066 (pivot) (15)	CheckMate	CheckMate 067 (pivot) (16)	
Ligne de traitement	ipilimumab	en 2º ligne après ipilimumab ou inhibiteur de Braf		en 1 ^{re} ligne en association à l'ipilimumab		en 1 ^{re} ligne en association à l'ipilimumab
Phase		3	3		3	2
Schéma		sé, ouvert, ntrôlé	randomisé, double- aveugle, contrôlé	randomisé, doul	ble-aveugle, contrôlé	double- aveugle, non contrôlé
Bras expérimental	nivo	olumab	nivolumab	nivolumab ou niv	olumab + ipilimumab	nivolumab + ipilimumab
Bras comparateur		pazine ou ne + paclitaxel	dacarbazine	ipili	limumab	ipilimumab
Critères primaires	TRO	SG	SG	SSP	SG	TRO
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	27,2 (22,0;32,9)	44,5 % de sujets décédés	médiane non atteinte 24 % de sujets décédés	nivolumab : 6,9 (4,3 ; 9,5) nivolumab + ipilimumab 11,5 (8,9 ; 22,2)	nivolumab : 37,59 (29,08 ; N.A.) nivolumab + ipilimumab : N.A. (38,18 ; N.A.)	55,8 (45,2 ; 66,0)
Résultats bras comparateur (IC 95 %)	9,8 (5,3 ; 16,1)	45.9% de sujets décédés	10,8 (9,33 ; 12,09) 46 % de sujets décédés	2,9 (2,8 ; 3,4)	19,94 (16,85 ; 24,61)	8,5 (2,4 - 20,4)
Signification statistique (IC 95 %) (IC 99,5 %)	non applicable	pas de différence significative	HR = 0,42 (0,30-0,60) p<0,0001	nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab: HR: 0,42 (0,32; 0,56) p<0,0001 nivolumab vs ipilimumab: HR: 0,55 (0,42; 0,73) p<0.0001 nivolumab + ipilimumab vs nivolumab: HR: 0,76 (0,62; 0,95)	nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab HR: 0,55 (0,45; 0,69) p-value: <0,0001 nivolumab vs ipilimumab HR: 0,65 (0,53; 0,80) p-value: <0,0001 analyse exploratoire non prevue au protocole nivolumab + ipilimumab vs nivolumab HR: 0,85 (0,68; 1,07)	TRO : p<0,0001

Tableau 14. Résultats des essais cliniques du nivolumab (Opdivo®) dans le traitement du CBNPC avancé

Nom de l'essai clinique	CheckMate 017 (pivot) (18)	CheckMate 063 (19)	CheckMate 057 (pivot) (20)
Type de CBNPC et ligne de traitement	traitement du CBNPC épidermoïde en 2e ligne après chimiothérapie conventionnelle	traitement du CBNPC épidermoïde en 3º ligne après chimiothérapie conventionnelle	traitement du CBNPC non épidermoïde en 2e ligne après chimiothérapie conventionnelle
Phase	3	2	3
Schéma randomisé, ouvert, contrôlé		ouvert, non contrôlé	randomisé, ouvert, contrôlé
Bras expérimental	nivolumab	nivolumab	nivolumab
Bras comparateur	docetaxel	non applicable	docetaxel
Critères primaires	SG	TRO	SG
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	9,2 (7,3 ; 13,3)	14,5 (8,7 ; 22,2)	12,2 (9,6 ; 15)
Résultats bras comparateur 6,0 (5,1 ; 7 (IC 95 %)		non applicable	9,4 (8,1 ; 10,7)
Signification statistique (IC 95 %)	HR = 0,59 (0,43; 0,81) p = 0,0002	non applicable	HR = 0,73 (0,59 ; 0,89) p = 0,0015

Tableau 152. Résultats des essais cliniques du nivolumab dans le traitement du carcinome rénal, du lymphome de Hodgkin, du carcinome de la tête et du cou et du carcinome urothélial (cancers avancés)

Indication	Carcinome rénal	Lymphome de Hodgkin		Carcinome de la tête et du cou	Carcinome	urothélial
Nom de l'essai clinique	CheckMate 025(21)	CheckMate 205 (pivot)(22)	CheckMate 039 (23)	CheckMate 141 (pivot) (24)	CheckMate 275 (pivot)(25)	CheckMate 032 (26)
Ligne de traitement	en 2º et 3º ligne après anti- angiogéniques	après échec de greffe de cellules-souches autologues		en 2º ligne après chimiothérapie conventionnelle	en 2º ligne après chimiothérapie conventionnelle	
Phase	3	2	1	3	2	1-2
Schéma	randomisé, ouvert, contrôlé	ouvert, no	ouvert, non contrôlé randomisé, ouvert, contrôlé			on contrôlé
Bras expérimental			r	nivolumab		
Bras comparateur	Everolimus	cetuximab, nus non applicable methotrexate, non applicab ou docétaxel				plicable
Critères primaires	SG	Т	RO	SG	TF	RO
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	25 (21,7 ; NR)	68 (56 ; 78)	60 (32 ; 84)	7,7 (5,7;8,8)	20,0 (15,4 ; 25,3)	24,4 (15,3; 35,4)
Résultats bras comparateur (IC 95 %)	19,6 (17,6 ; 23,1)	non applicable		5,1 (4,0 ; 6,2)	non ap	plicable
Signification statistique (IC 95 %)	HR = 0,73 (0,57; 0,93) ρ = 0,0018	non ap	plicable	HR = 0,71 (0,55 ; 0,90) p = 0,0048	non ap	plicable

Pembrolizumab

Neuf études cliniques supportant l'obtention d'AMM sont décrites dans le RCP

Parmi les 6 études cliniques pivots, 4 avaient pour critère primaire la survie globale, associée à la survie sans progression.

d'AMM du pembrolizumab dont six pivots. Parmi les six études cliniques pivots, quatre avaient pour critère primaire la survie globale, associée à la survie progression. Parmi ces quatre études, trois ont montré que la survie globale était significativement meilleure chez patients traités par pembrolizumab.

Nombre d'essais cliniques pivots Co-critères principaux: SG / SSP Survie sans progression Taux de réponse objective Critère principal

Figure 28. Répartition des essais cliniques pivots supportant les indications de pembrolizumab selon le critère principal de l'étude

Source: RCP d'AMM. Traitement INCa.

Parmi les quatres indications pour lesquelles le pembrolizumab a obtenu une AMM, trois, soit 75 %, ont été obtenues grâce à au moins un essai clinique pivot ayant pour co-critère, principaux la survie globale et la survie sans progression. Pour l'indication du lymphome de Hodgkin, l'AMM a été obtenue à partir de résultats d'études en phase II, ayant pour critère primaire le taux de réponse objective, similairement au nivolumab.

Les tableaux ci-après résument les résultats des études cliniques pivots et de soutien du pembrolizumab.

Tableau 16. Résultats des essais cliniques du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du mélanome avancé

Nom de l'essai clinique	KEYNOTE-006 (pivot)(27)		KEYNOTE-002 (pivot) (28)		méla	001 - cohorte Inome rtive) (29)
Ligne de traitement	1 ^{re} ou 2	^{2e} ligne		en 2º ligne après ipilimumab ou inhibiteur de Braf ou MEK		en 1 ^{re} ligne
Phase	3	}	2			1
Schéma	randomise	e, contrôlé	randomisé, ou	vert, contrôlé	ouvert, no	on contrôlé
Bras expérimental	pembro	lizumab	pembroli	zumab	pembro	olizumab
Bras comparateur	ipilim	umab	chimiothérapie c	onventionnelle	non ap	pplicable
Critères primaires	SSP	SG	SSP	SG	Т	RO
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	pembrolizu mab 10 mg/kg toutes les 3 semaines 4,1 (2,9 – 7,2) pembrolizu mab 10 mg/kg toutes les 2 semaines 5,6 (3,4 – 8,2)	pembrolizu mab 10 mg/kg toutes les 3 semaines Médiane non atteinte (24 – ND) pembrolizu mab 10 mg/kg toutes les 2 semaines médiane non atteinte (22 – ND)	2,9 (2,8;3,8)	13,4 (11,0 ; 16,4)	26 (17 ; 36)	35 (22 ; 50)
Résultats bras comparateur (IC 95 %)	2,8 (2,8 – 2,9)	16 (14 – 22)	2,8 (2,6 ; 2,8)	11,0 (8,9 ; 13,8)	non applicable	
Signification statistique (IC 95%)	HR: 0,61 (0,50 – 0,75) P < 0.001	HR: 0,68 (0,53 – 0,86) P < 0,001	HR: 0,58 (0,46 - 0,73) ρ < 0,0001	HR = 0,86 (0,67; 1,10) p = 0,1173	non ap	pplicable

Tableau17. Résultats des essais cliniques du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du CBNPC avancé

Nom de l'essai clinique	KEYNOTE-01	0 (pivot) (30)	KEYNOTE-024 (pivot) (31)
Ligne de traitement		s chimiothérapie ti-EGFR ou anti-ALK	en 1 ^{re} ligne
Phase	2	-3	3
Schéma	randomisé, o	uvert, contrôlé	randomisé, ouvert, contrôlé
Bras expérimental	pembrolizumab		pembrolizumab
Bras comparateur	docé	étaxel	chimiothérapie conventionnelle
Critère primaire	SSP	SG	SSP
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	3,9 (3,1;4,1)	10,4 (9,4 ; 11,9)	10,3 (6,7 ; NR)
Résultats bras comparateur (IC 95 %)	4,0 8,5 (3,1; 4,2) (7,5; 9,8)		6,0 (4,2; 6,2)
Signification statistique (IC 95 %)	HR = 0,88 (0,73; HR = 0,71 (0,58; 1,04) p = 0,068 0,88) p <0,001		HR = 0,5 (0,37 - 0,68) p<0,001

Tableau 18. Résultats des essais cliniques du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du lymphome de Hodgkin et du carcinome de la tête et du cou et du carcinome urothélial (cancers avancés)

Indication	Lymphome de Hodgkin Carcinome urothélial						
Nom étude pivot	KEYNOTE- 087 (pivot) (32) KEYNOTE-013 (33)		KEYNOTE-052 (34)	KEYNOTE-045 (35)			
Ligne de traitement	après échec de greffe de cellules-souches autologues (ou inéligible) et/ou échec de traitement par brentuximab vedotin		en première ligne chez les patients non éligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine	en deuxième ligne après chimiothérapi base de cisplatine			
Phase	2	1b	2	3			
Schéma		ouvert, non co	ntrôlé	randomisé, ou	vert, contrôlé		
Bras expérimental		pembrolizumab					
Bras comparateur	non a	pplicable	non applicable	chimiothérapie conventionnelle			
Critères primaires	1	TRO	TRO	SG	SSP		
Résultats bras expérimental (IC 95 %)	69,0 (62,3 ; 75,2)	58,0 (39,1 ; 75,5)	29 (24 ; 34)	10.3 (8.0 ; 11.8)	2.1 (2.0 ; 2.2)		
Résultats bras comparateur (IC 95 %)	non applicable		non applicable	7.4 (6.1; 8.3)	3.3 (2.3; 3.5)		
Signification statistique (IC 95 %)	non applicable		non applicable	HR = 0.73 (0.59 ; 0.91) p = 0.004	HR = 0.98 (0.81 ; 1.19) p = 0.833		

• Anti-PD-L1

Atezolizumab

L'indication de l'atezolizumab dans le carcinome urothélial a été supportée par deux essais cliniques principaux : un ayant pour critère principal la survie globale, mais dont les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs ; l'autre ayant pour critère principal le taux de réponse objective.

L'indication de l'atezolizumab dans le cancer du poumon non à petites cellules était supportée par deux essais cliniques pivots, les deux ayant pour critère principal la survie globale qui s'est avérée significativement en faveur de l'anti-PD-L1.

Les résumés des résultats de ces études cliniques sont résumés dans le tableau cidessous.

Tableau 19. Résultats des essais cliniques de l'atezolizumab (Tecentriq®) dans le traitement du carcinome urothélial et du CBNPC

Indication	Carcinome urothélial		CBNPC		
Nom de l'essai clinique	IMvigor211 (36)	IMvigor210) (pivot)(37)	OAK (pivot)(38)	POPLAR (pivot) (39)
Ligne de traitement	patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine	patients inéligibles à une chimiothérapie au platine, en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne	en 2º ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine	en 2º ligne après chimiothérapie conventionnelle	en 2º ligne après chimiothérapie conventionnelle
Phase	3	2		3	2
Schéma	ouvert, randomisé, contrôlé	ouvert, non contrôlé randomisé, ouvert, contrôlé			ouvert, contrôlé
Bras expérimental	atezolizumab				
Bras comparateur	chimiothérapie conventionnelle	non applicable		docétaxel	
Critères primaires	SG	TRO		SG	
Résultat bras expérimental (IC 95 %)	8.6 (7,8 ; 9,6)	22.7 (15,5 ; 31,3)	19.7 (15,4 ; 24,6)	13,8 (11,8 ; 15,7)	12,6 (9,7 ; 16.0)
Résultat bras comparateur (IC 95 %)	8.0 (7,2;8,6)	non applicable		9,6 (8,6 ; 11,2)	9,7 (8,6; 12)
Signification statistique (IC 95%)	non statistiquement significatif (p = 0.14)	non applicable		HR = 0.74 (0.63, 0.87) ρ = 0,0004	HR = 0.69 (0.52, 0.92)

Avelumab

L'efficacité et la sécurité de l'avelumab ont été évaluées dans un essai clinique pivot : EMR100070-003, une étude en deux parties. La partie A était une étude multicentrique monobras menée chez des patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique confirmé histologiquement, dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie administrée pour traiter les métastases à distance et qui présentaient une espérance de vie de plus de trois mois. La partie B incluait des patients atteints de CCM métastatique confirmé histologiquement n'ayant jamais reçu de traitement systémique dans le cadre de la maladie métastatique. Le critère principal était le taux de réponse objective.

Globalement, 52 (59 %) patients avaient reçu au préalable un traitement anticancéreux pour leur CCM métastatique, 26 (30 %) avaient reçu deux traitements et 10 (11 %) avaient reçu trois traitements ou plus. Quarante-sept (53 %) patients présentaient des métastases viscérales.

Le résumé des résultats de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20. Résultats des essais cliniques de l'avelumab dans le carcinome de Merkel

Indication	Carcinome de Merkel		
Nom de l'essai clinique	EMR100070-003 (40)		
Ligne de traitement	Partie A : 2 ^e ligne, après chimiothérapie	Partie B : 1e ligne	
Phase	2		
Schéma	Ouvert, non contrôlé		
Bras expérimental	Avelumab		
Bras comparateur	Non applicable		
Critères primaires	TRO	TRO	
Résultat bras expérimental (IC 95 %)	33,0 % (23,3 ; 43,8) N = 88 patients	62,1 % (42,3 ; 79,3) N = 29 patients	

• Anti-CTLA-4

L'ipilimumab a obtenu sa première AMM européenne en deuxième ligne grâce à une étude de phase III pivot comparant l'ipilimumab au vaccin peptidique gp100 (vaccin non approuvé dans l'UE).

Puis l'ipilimumab a obtenu son AMM européenne en première ligne dans une étude de phase III étudiant l'association de l'ipilimumab à la dacarbazine versus dacarbazine seule chez des patients naïfs de traitement. Dans cette étude, l'ipilimumab était administré à une dose de 10 mg/kg, ce qui ne correspond pas à la dose retenue par l'AMM (3mg/kg), et rend son interprétation sujette à caution. Cette étude était significative sur le critère principal, la survie globale.

Tableau 21. Résultats des essais cliniques de l'ipilimumab dans le mélanome

Nom de l'essai clinique	MDX010-20 (41)	CA184-024 (42)	
Population à l'étude	Patients avec un mélanome non resécable de stade III et IV, en échec à une première ligne de traitement	Patients avec un mélanome non resécable de stade III et IV, naïfs de traitement	
Ligne de traitement	2º ligne	1 ^{re} ligne	
Phase	Phase III	Phase III	
Schéma	Randomisée, en double aveugle, multicentrique	Randomisée, en double aveugle, multicentrique	
Bras expérimental	Ipilimumab + gp100 (vaccin peptidique)	Ipilimumab + dacarbazine	
Bras comparateur	Ipilimumab + placebo Placebo + dacarbazine gp100 seul + placebo		
Critères primaires	Survie globale	Survie globale	
Résultat bras expérimental (IC 95 %)	Ipilimumab + gp100 9,95 mois (8,48 ; 11,5) ipilimumab + placebo	11,17 mois (9,40 ; 13,60)	
Résultat bras comparateur (IC 95 %)	10,12 mois (8,02 ; 13,8) gp100 + placebo 6,44 mois (5,49 ; 8,71)	9,07 mois (7,75 ; 10,51)	
Signification statistique (IC 95 %)	Ipilimumab + placebo versus gp100 + placebo HR 0,66 IC 95 % (0,51; 0,87) ρ = 0,0026	HR = 0,716 IC 95 % (0,588; 0,872) ρ = 0,0009	

• CAR-T

Dans cette partie, sont détaillés les résultats des études cliniques qui ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché des cellules CAR-T aux États-Unis (deux études).

Ces études sont non comparatives (phase II) et leur critère principal est le taux de réponse objective des malades. Les tableaux ci-dessous en résument les principaux résultats évalués en per protocole. Dans un souci d'interprétation objective des données, il faut garder à l'esprit que ces analyses ne sont pas faites en intention de traitement à partir de l'inclusion des patients et de la leucaphérèse.

Du fait d'échecs de production et/ou du délai de production des cellules, certains patients n'ont pas pu recevoir le traitement (progression de la maladie, évènement indésirable, décès), un chiffre actuellement évalué à près d'un tiers des cas (43). À titre d'exemple, dans les études pivotales, 9 et 19 % des patients n'ont pas pu recevoir leur traitement respectivement dans le lymphome (44) et la LAL (45).

Des études comparatives en particulier dans la leucémie aiguë lymphoblastique par rapport à l'allogreffe et évaluant la survie globale des patients seraient particulièrement intéressantes pour confirmer les bénéfices observés.

Tableau 22. Résultats de l'essai clinique pivot de l'axicabtagene ciloleucel (6)

	Axicabtagene ciloleucel - Yescarta™		
Population à l'étude	Patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien réfractaire agressif		
Nom de l'essai clinique	ZUMA-1		
Ligne de traitement	2e ligne et plus		
Phase	Phase I - II		
Schéma Ouvert, non contrôlé			
Bras expérimental Dose unique de cellules transduites KTE-C19			
Bras comparateur Non applicable			
Critères primaires Taux de réponse objective (TRO) TRO : définit par le taux de réponse complète (RC) + taux de réponse p			
Résultat bras expérimental (IC 95 %)	111 patients ont reçu une leucaphérèse Analyse per protocole : N = 101 patients traités TRO : 73 (72 %) IC (62, 81) RC : 52 (51 %) IC (41, 62) RP : 21 (21 %) IC (13, 30)		
Résultat bras comparateur (IC 95 %)	Non applicable		

En complément, Neelapu et al. (44) ont publié, en 2017, des données actualisées de cette étude pivot qui montrent un taux de survie globale des patients (critère secondaire) de 52 % à dix-huit mois. Ces données ne sont à ce jour pas validées par l'AMM américaine du médicament.

Tableau 23. Résultats de l'essai clinique pivot du tisagenlecleucel (7)

	Tisagenlecleucel – Kymriah ™		
Population à l'étude	Enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B en rechute ou réfractaire		
Nom de l'essai clinique	ELIANA		
Ligne de traitement	2 ^e ligne et plus		
Phase	Phase II		
Schéma	Ouvert, non contrôlé		
Bras expérimental	Dose unique de cellules transduites CTL019		
Bras comparateur	Non applicable		
Critères primaires	Taux de rémission globale (TRG) à 3 mois TRG : définit comme taux de rémission complète (RC) + rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine (RCi)		
Résultat bras expérimental (IC 95 %)	88 patients ont été inclus dans l'essai Analyse per protocole : N = 63 patients traités et évaluables TRG : 52 (83 %) IC(71%, 91%) p<0.0001 RC : 40 (63 %) RCi : 12 (19 %)		
Résultat bras Non applicable			

En complément, Maude et al.(45) ont publié, en 2018, des données actualisées de cette étude pivot qui montrent un taux de survie globale des patients (critère secondaire) de 90 % à six mois et 76 % à douze mois. Ces données ne sont à ce jour pas validées par l'AMM américaine du médicament.

2.3. Biomarqueurs prédictifs de réponse ou de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle

L'identification de biomarqueurs prédisant l'efficacité ou la toxicité des inhibiteurs de points de contrôle, est un enjeu de recherche majeur, car seuls des sous-groupes de patients répondent à ces traitements, qui peuvent par ailleurs entraîner des toxicités majeures chez certains patients.

À ce jour, un certain nombre de biomarqueurs potentiels ont été identifiés mais leur pertinence en pratique clinique et leur degré de validation sont très variables.

2.3.1. Microenvironnement tumoral

• L'expression de PD-L1

Le niveau d'expression de PD-L1, au niveau des cellules tumorales et/ou des cellules immunitaires présentes dans le micro-environnement tumoral, constitue un biomarqueur potentiel de réponse aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et a fait l'objet de nombreuses études depuis les phases précoces de leur développement (46) (47). Celles-ci s'accordent à montrer que le taux de réponse des patients, dont la tumeur exprimait PD-L1, était supérieur à celui des patients dont la tumeur n'exprimait pas ce marqueur. Des études, évaluant spécifiquement l'interaction marqueur/traitement et utilisant un schéma tel que recommandé dans le guide méthodologique de la HAS, seraient cependant nécessaire, pour valider l'intérêt de ce biomarqueur (48).

En 2016, l'EMA a accordé une AMM au pembrolizumab pour traiter des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Il s'agit de la première AMM dont l'indication est restreinte selon l'expression de PD-L1, rendant ainsi nécessaire la détermination de ce biomarqueur en routine clinique pour un grand nombre de patients. À noter que ce libellé d'indication a été mis à jour en 2017 et définit maintenant un score de proportion tumorale minimal à exprimer pour pouvoir bénéficier du traitement (cf. tableau 9).

Néanmoins, dans toutes les études cliniques, un nombre substantiel de patients, dont la tumeur exprime PD-L1, ne répondent pas au traitement, alors que, dans le même temps, des patients n'exprimant pas PD-L1 présentent des réponses objectives au traitement (49) (50).

Plusieurs éléments peuvent, au moins en partie, expliquer ces résultats. L'hétérogénéité tumorale et la qualité hétérogène des prélèvements constituent des facteurs limitants inhérents aux approches de détection utilisant des prélèvements tumoraux. De ce fait, un prélèvement tumoral, en particulier quand il est de petite taille comme c'est le cas pour les biopsies, n'est pas nécessairement représentatif de la tumeur dans son ensemble. De plus, l'expression de PD-L1 varie au cours du temps, ce qui peut conduire aussi à des résultats erronés quand des prélèvements anciens sont analysés.

Concernant les aspects techniques, l'expression de PD-L1 est mesurée par immunohistochimie (IHC). Plusieurs anticorps sont disponibles pour réaliser ce test, sous forme de kits CE-IVD ou d'anticorps concentrés utilisables dans des techniques

« maison ». Les inhibiteurs de points de contrôle disposant d'ores et déjà d'une AMM ou en cours de développement ont tous utilisé des anticorps différents comme tests dans les essais cliniques d'enregistrement (tableau ci-dessous). De plus, différents critères (pourcentage de cellules marquées, marquage des cellules tumorales et/ou immunes) sont utilisés pour définir la positivité de PD-L1 par IHC. Ce manque de standardisation rend la situation complexe et nécessite de mettre en place des études de concordance.

Tableau 24. Tests PD-L1 associés aux anti-PD-1 et anti-PD-L1 et seuils de positivité dans le cancer du poumon

	Indication	Tests PD-L1 associé	Seuils de positivité
Nivolumab (BMS)	2L + Epidermoïde	28-8 Dako	-
	2L + non Epi.	28-8 Dako	Complementary Dx TC≥1 %, ≥5 %, ≥10 %
Pembrolizumab	2L +	22C3 Dako	Companion Dx - AMM TPS≥1 %
(MSD)	1L	22C3 Dako	Companion Dx - AMM TPS≥50 %
Atezolizumab (Roche)	2L +	SP142 Ventana	Complementary Dx TC/IC, 0/1/2/3
Durvalumab (AstraZeneca)	-	SP263 Ventana	-

À cet effet, l'INCa a soutenu un travail spécifique, engagé dès 2015 avec les pathologistes des plateformes de génétique moléculaire, la Société française de pathologie (SFP) et l'AFAQAP (Association française d'assurance qualité en anatomie pathologique), pour évaluer la concordance entre les différents anticorps disponibles sur le marché. Une première étude a été menée dans le cancer du poumon. Elle montre que le marquage des cellules tumorales est reproductible pour trois des quatre anticorps étudiés mais qu'en revanche le marquage des cellules immunitaires n'est pas reproductible d'un anticorps à l'autre. Deux études internationales, récemment publiées, confirment les résultats de l'étude française (51) (52). Sous l'égide de la SFP, des études complémentaires sont actuellement menées pour d'autres localisations tumorales et pour définir une grille de lecture de référence au niveau national.

Compte tenu du libellé de l'indication du pembrolizumab validé par l'AMM qui mentionne un seuil d'expression du PD-L1, l'expression de PD-L1 doit désormais être évaluée en routine clinique pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules dans le cadre de l'AMM du prembrolizumab en première ligne de traitement. Cela concerne un nombre élevé de patients, de l'ordre de 20 000 environ par an. La détection par immunohistochimie de l'expression de PD-L1 est un test inscrit à la nomenclature, qui peut être donc effectué par l'ensemble des pathologistes du territoire.

Au-delà des problèmes de concordance des différents anticorps disponibles, des guides d'aide à l'interprétation des résultats ainsi que des sessions de formation/information et des campagnes d'évaluation externe de la qualité ont été mis en place, en lien avec les groupes de travail des pathologistes de la SFP et l'AFAQAP.

• Élargissement à d'autres marqueurs du microenvironnement tumoral

En plus des cellules tumorales, les tumeurs sont composées de nombreux types cellulaires, comme par exemple les fibroblastes, les cellules endothéliales et de nombreux types de cellules immunitaires.

D'un point de vue histologique, certaines tumeurs présentent une réponse immune pré-existante et se caractérisent notamment par la présence d'un grand nombre de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), l'expression de PD-L1 et une charge mutationnelle élevée. D'autres, au contraire, sont immunologiquement ignorantes, peu infiltrées par les lymphocytes et expriment rarement PD-L1.

Les études cliniques menées jusqu'ici s'accordent à suggérer que les inhibiteurs de points de contrôle agissent principalement en réactivant des réponses immunitaires anti-tumorales pré-existantes qui constituent de ce fait une condition nécessaire à leur efficacité. Au-delà de l'évaluation de l'expression de PD-L1, les prélèvements tumoraux peuvent être étudiés pour identifier les profils d'expression des composants immunologiques présents dans le microenvironnement tumoral et évaluer leur relation avec la réponse au traitement. On peut citer à titre d'exemple la pré-existence de lymphocytes CD8 au niveau de la marge d'invasion tumorale (53). À ce jour, il s'agit encore d'études en phase exploratoire, la difficulté étant d'identifier un biomarqueur, ou, plus vraisemblablement, un set de biomarqueurs, reflétant la complexité du micro-environnement tumoral.

L'IHC et l'hybridation par fluorescence in situ (FISH) fournissent à la fois des informations quantitatives sur les différents types de cellules immunitaires infiltrant les tumeurs et sur leurs répartitions spatiales au sein de celles-ci. Cette approche est en cours d'optimisation pour permettre la détection simultanée de plusieurs soustypes immuns.

L'analyse bio-informatique des données transcriptomiques, obtenues à partir de micro-puces d'ARN et de séquençage d'ARN (RNAseq), permet la quantification des différents sous-types de cellules immunitaires présentes au sein des prélèvements tumoraux. En revanche, ces techniques ne peuvent pas fournir d'informations sur la distribution spatiale de ces cellules au sein du microenvironnement tumoral.

L'imagerie fonctionnelle peut cibler les lymphocytes T, ou plus spécifiquement les lymphocytes T activés, en utilisant des sondes TEP (tomographie par émission de positrons) ciblant des protéines spécifiques de ces cellules. C'est une méthode non invasive permettant de suivre en temps réel l'infiltration des cellules marquées dans les zones tumorales et dans les tissus sains. De ce fait, cette technique pourrait être utilisée pour évaluer la réponse précoce aux inhibiteurs aux points de contrôle et identifier les patients répondeurs ou non répondeurs au traitement. Des résultats prometteurs ont été obtenus dans des études précliniques menées chez la souris ainsi que, de manière rétrospective, chez un petit nombre de patients. Ils doivent désormais être confirmés dans le cadre d'études cliniques prospectives (54) (55).

2.3.2. L'instabilité génétique et la charge mutationnelle

Les cellules tumorales présentent différents types d'anomalies moléculaires qui ont le potentiel de générer des néo-antigènes spécifiques, susceptibles de déclencher une réponse immunitaire en vue de leur élimination. Néanmoins, cette réponse est inhibée par des mécanismes de défense des tumeurs, comme par exemple la surexpression des points de contrôle. Les tumeurs présentant un nombre élevé de néo-antigènes sont ainsi plus susceptibles de répondre aux traitements par inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité.

La charge mutationnelle

Des études récentes menées dans plusieurs types de tumeurs ont mis en évidence qu'une charge mutationnelle élevée était accompagnée d'un bénéfice clinique durable et d'une durée de survie sans progression accrus chez les patients traités par les inhibiteurs de points de contrôle (56) (57) (58).

De ce fait, la charge mutationnelle de la tumeur pourrait constituer un biomarqueur prédictif de la réponse à ces traitements.

On observe néanmoins des patients non répondeurs présentant une charge mutationnelle élevée et des patients répondeurs présentant une charge mutationnelle faible.

La charge mutationnelle est évaluée par le séquençage d'exome complet, ou éventuellement par le séquençage de panels de grande taille, qui ne sont pas des techniques utilisées actuellement en routine clinique. Par ailleurs, les niveaux de seuil de positivité doivent également être harmonisés.

• Les tumeurs avec une déficience du système MMR (Mismatch Repair) et une instabilité des microsatellites

Le système protéique des erreurs de réparation de l'ADN est constitué d'une famille de protéines (protéines du système MMR) dont les principales sont MSH2, MLH1, MSH6 et PMS2.

La perte de l'expression d'une des protéines du système MMR peut provenir de mutations germinales dans l'un des gènes MMR. C'est le cas par exemple dans le syndrome de Lynch, une prédisposition génétique responsable d'environ 2 à 3 % de l'ensemble des cancers colorectaux et associée également à d'autres types de cancers comme le cancer de l'endomètre des voies biliaires, ou de l'ovaire. La déficience du système MMR peut également être sporadique et est souvent due, dans ce cas, à une répression épigénétique de l'expression du gène MLH1.

Les microsatellites sont des séquences répétées d'ADN particulièrement exposées aux erreurs de réplication. Ainsi, des erreurs au niveau des microsatellites sont très facilement retrouvées lorsque le système MMR est déficient. Le statut MMR d'une tumeur peut être ainsi mis en évidence par immunohistochimie, qui recherche la perte d'expression d'une des protéines MMR, et/ou par un test de biologie moléculaire évaluant l'instabilité des microsatellites (test RER pour Replication ERror).

La déficience du système MMR dans une tumeur est associée à une augmentation de dix à cent fois du taux de mutations somatiques. De ce fait, plusieurs essais cliniques ont évalué l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle chez des patients dont la tumeur présentait une déficience du système MMR. Les résultats ont conduit la FDA à accorder une AMM au pembrolizumab pour le traitement en deuxième ligne de patients avec une tumeur présentant une déficience du système MMR ou une instabilité des microsatellites, quel que soit le type tumoral. La FDA a également accordé une AMM au nivolumab pour le traitement en deuxième ligne de patients atteints de cancer colorectal et dont la tumeur présente une déficience du système MMR ou une instabilité des microsatellites.

Ces molécules n'ont pas obtenu d'AMM européenne dans ces indications à ce jour et l'accès des patients se fait dans le cadre d'essais cliniques. L'essai AcSé Nivolumab, développé dans le cadre du programme AcSé de l'INCa, comporte une cohorte incluant des patients avec un cancer non colorectal et dont la tumeur présente une déficience du système MMR. La détermination de ce statut est effectuée par les 28 plateformes de génétique moléculaire labellisées par l'INCa qui reçoivent un financement dédié.

La déficience du système MMR est évaluée par la perte d'expression d'une ou deux protéines MMR par immunohistochimie, et l'instabilité microsatellitaire est mise en évidence en biologie moléculaire. Les tests de biologie moléculaire ont été développés initialement pour mettre en évidence les instabilités des microsatellites dans le cancer colorectal et sont peu fiables dans les autres localisations tumorales. L'INCa a mis en place un groupe de travail avec des pathologistes et des biologistes des plateformes de génétique moléculaire sur ce sujet. À terme, cette détermination du statut MMR des tumeurs par IHC pourra être facilement réalisable par tous les services/cabinets de pathologie français.

• Les cancers présentant une mutation dans le domaine exonucléasique de la polymérase E

La polymérase epsilon (codée par le gène POLE) permet de corriger les erreurs survenant durant la réplication de l'ADN, permettant ainsi de garantir un système de réplication de haute-fidélité. Les mutations de POLE affectant le domaine exonucléase conduisent à une activité de réparation de l'ADN déficiente et à un phénotype ultramuté des cellules tumorales.

Les mutations de POLE peuvent être somatiques ou germinales. Des mutations somatiques de POLE ont été identifiées dans différents types tumoraux, comme les carcinosarcomes utérins, les cancers colorectaux, les cancers gastriques, les cancers de l'utérus, du pancréas, du système nerveux central ou encore du sein. Les mutations germinales de POLE sont associées à des cancers colorectaux, des adénomes colorectaux multiples et des cancers utérins.

Le phénotype ultra-muté des tumeurs, présentant des mutations au sein du domaine exonuclésique de POLE, a conduit les cliniciens à évaluer l'intérêt thérapeutique potentiel de l'immunothérapie dans cette indication. Des études de cas de patients atteints de cancer de l'endomètre ou de cancer colorectal avec des mutations du domaine exonucléasique de POLE ont mis en évidence des réponses prolongées au traitement par nivolumab ou pembrolizumab (59) (60) (61).

L'essai clinique AcSé Nivolumab comporte une cohorte incluant des patients dont la tumeur porte une mutation du domaine exonucléasique de POLE, indépendamment de la localisation tumorale. Il s'agit d'inclure des patients dont le statut mutationnel de POLE aura été déterminé au préalable dans le cadre de projets de recherche clinique ou du dispositif d'oncogénétique. De manière similaire, quelques mutations du gène POLD1, très majoritairement constitutionnelles, consuisent à une activité de réparation de l'ADN déficiente et à un phénotype ultra-muté des cellules tumorales.

2.4. Effets indésirables et impact des immunothérapies spécifiques sur la qualité de vie

2.4.1. Effets indésirables des immunothérapies spécifiques

• Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle autorisés dans l'Union européenne

Les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab), les anti-PD-L1 (atezolizumab et avelumab) et l'anti-CTLA4 (ipilimumab) sont associés le plus souvent à des effets indésirables d'origine immunologique (EII) et à des réactions liées à la perfusion potentiellement graves.

Les principaux EII observés sont des pneumopathies inflammatoires, colites, hépatites, néphrites, éruptions cutanées ou des endocrinopathies (diabète, insuffisance surrénale, hypo- ou hyper-thyroïdie, hypophysite).

Le délai moyen d'apparition varie selon l'EII, certains survenant jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Dans les essais cliniques, la plupart des Ell sont apparus au cours du traitement et ont été résolus après l'administration d'un traitement médical approprié (notamment une corticothérapie) et/ou une interruption du traitement.

Les réactions liées à la perfusion ont été fréquemment ou très fréquemment observées d'après les RCP d'AMM des anti-PD-1 et des antiPD-L1 (> 1 % pour l'atézolizumab, le pembrolizumab et le nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, et > 10 % pour l'avelumab). Elles ont été peu fréquemment observées avec l'ipilimumab (anti-CTLA-4).

Ces réactions peuvent être sévères ou menacer le pronostic vital (grade 3 ou 4). Afin de réduire ce risque, une prémédication peut être prescrite et des adaptations de traitements mises en place selon le grade de sévérité des réactions : diminution du débit de perfusion, suspension temporaire voire, arrêt définitif de traitement (consultez les préconisations du RCP d'AMM de chaque médicament).

L'association d'inhibiteurs du point de contrôle entre eux ou à d'autres traitements peut entraîner l'addition et l'aggravation d'effets indésirables. Ainsi, compte tenu de la fréquence des effets indésirables, notamment immunologiques, de grade 3 ou 4, observés lors d'une bithérapie par nivolumab-ipilimumab, cette association ne doit être utilisée que par des équipes entraînées à l'utilisation de l'immunothérapie anticancéreuse, dans des centres disposant des ressources médicales indispensables à la gestion de ces effets indésirables (réanimation polyvalente, compétences multidisciplinaires...).

Une surveillance active est donc recommandée tout au long et au décours du traitement. À cet égard, l'ensemble des inhibiteurs de point de contrôle font l'objet d'un plan de gestion des risques qui prévoit la diffusion obligatoire par les firmes et sous l'autorité de l'ANSM de documents d'information auprès des professionnels de santé et des patients visant à réduire les risques associés à ces traitements (voir partie Enjeux de bon usage).

Effets indésirables spécifiques aux cellules CAR-T

Dans les résumés des caractéristiques du produit des deux CAR-T anti-CD19 approuvés par la FDA (6) (7), une attention particulière est portée sur deux types d'effets indésirables qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient :

- Le syndrome de relargage des cytokines (SRC): cet effet indésirable survient généralement durant la première semaine suivant la perfusion des cellules CAR-T et peut durer jusqu'à sept jours. Ce SRC se traduit cliniquement par la présence de fièvre, hypotension, tachycardie, hypoxie, frissons, arythmies cardiaques. Le SRC conduit fréquemment à une hospitalisation dans une unité de soins intensifs.
- > Une atteinte neurologique qui peut survenir dans les huit premières semaines après l'injection des cellules CAR-T et peut provoquer chez le patient une encéphalopathie, des maux de tête, des tremblements, de l'anxiété et de l'épilepsie. Cet effet indésirable peut durer environ deux semaines.

La prévention et la gestion de ces deux effets indésirables nécessitent notamment d'avoir à disposition des inhibiteurs de la voie de l'interleukine-6 comme le tocilizumab (spécialité commercialisée en France: Roactemra®), anti-récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6. Cette utilisation est, au moment de la rédaction du présent rapport, hors AMM). Le tocilizumab a fait l'objet d'une AMM par la FDA pour le SRC induit par les cellules CAR-T en août 2017.

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec ces cellules CAR-T :

- infections bactériennes et virales ;
- > cytopénies prolongées : thrombopénies, neutropénies ;
- hypogammaglobulinémie en raison de l'effet ciblé sur l'anti-CD19 présent dans la lignée lymphocytaire B;
- > hypersensibilité aux cellules CAR-T ou aux solvants utilisés pour fabriquer le médicament;
- > immunogénicité : les cellules CAR-T peuvent entraîner des réactions immunogènes à l'origine de la formation d'anticorps anti-CAR-T.

Il convient de noter que l'administration des cellules CAR-T doit s'opérer après administration d'une chimiothérapie lymphopéniante pouvant elle-même conduire à des toxicités graves.

Enfin, s'agissant d'organismes génétiquement modifiés, un suivi à long terme des patients est nécessaire pour compléter les connaissances sur le profil de sécurité d'emploi des cellules CAR-T, notamment d'ordre virologique.

2.4.2. Qualité de vie des patients traités par immunothérapies spécifiques

La qualité de vie est une variable psychosociale particulièrement étudiée en sciences humaines, et le lien entre qualité de vie et traitement dans les cancers est l'objet d'études en routine. Elle a été définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes.

En 2013, la revue américaine *Science* classait l'immunothérapie parmi l'une des dix découvertes de l'année : elle apparaît pouvoir constituer une véritable révolution dans le traitement des cancers. Alors que ses déclinaisons se développent, il semble pertinent de se questionner sur les apports des sciences humaines et sociales dans leurs déploiements.

L'interrogation des bases de données de publications scientifiques permet de remonter plus de 10 000 documents traitant de l'immunothérapie (articles, revues et méta-analyses en anglais ou en français), mais peu concernent les questions de sciences humaines et sociales. Les quelques publications identifiées portent principalement sur l'impact de ces thérapies sur les variables psychosociales que sont la qualité de vie et le sentiment de fatigue, ainsi que, dans une moindre mesure, sur l'impact social et économique de ces médicaments.

Cette partie du rapport décrit les résultats de ce travail d'interrogation des bases de données concernant la qualité de vie (QdV) et le sentiment de fatigue.

Méthodologie d'identification des publications

Ce travail a été réalisé en suivant le guide PRISMA statement. La stratégie de recherche vise à identifier les études réalisées auprès de patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie (et, plus spécifiquement, par nivolumab, ipilimumab ou pembrolizumab), publiées en langues française et anglaise jusqu'en novembre 2017. Une recherche approfondie dans les bases de données suivantes a été menée : PubMed including MEDLINE, Cochrane Library Database, SciencesDirect, PsychInfo, PsycArticles, Psychological and Behavioural Sciences collection, SCOPUS, SocINDEX. L'algorithme de recherche utilisé est : (nivolumab OR tremelimumab OR ipilimumab OR pembrolizumab OR check-point inhibitors OR immunotherapy), AND cancer. Cet algorithme de recherche a été établi à la suite d'analyses exploratoires.

Parmi les articles recueillis à l'issue de cette recherche

Des publications d'études qui utilisent des méthodes quantitatives comme les essais randomisés-contrôlés, les études de cohortes et les études qualitatives ont été identifiées. Ce rapport ne présente que les résultats de QdV des publications d'études randomisées contrôlées avec au moins un centre dans l'Union européenne et conformes aux AMM européennes en vigueur.

Les publications des études de cas, des études avec des petits échantillons (moins de dix sujets) ou des études n'utilisant pas de méthodes statistiques (comme les commentaires, les notes) ont été exclues.

Au total, pour ce rapport, onze publications portant sur huit études cliniques ont été retenues et sont présentées dans les trois tableaux ci-après. La qualité de vie est la seule variable psychosociale évaluée dans ces essais. La plupart des études cliniques abordant les aspects de QdV ne sont pas spécifiquement vouées à cet objectif. En

effet, l'évaluation de la QdV chez des patients sous immunothérapies spécifiques est, la plupart du temps, un critère secondaire, voire exploratoire des études cliniques. Les études cliniques disponibles ont en outre le plus souvent été menées en ouvert, il est donc difficile de conclure sur la base de ces résultats.

Ainsi, parmi les huit études cliniques analysées ci-après, toutes considèrent la QdV comme un critère secondaire, voire exploratoire. De plus, seules trois de ces huit études ont été menées en double aveugle. Il est de plus à souligner que l'ensemble de ces études ont été soutenues par l'industrie pharmaceutique.

Quels outils de mesure pour la QdV des patients sous immunothérapie?

Dans les études retenues pour cette revue de littérature, différents questionnaires ont été utilisés seul ou de façon associée :

- > EQ-5D (6 études pour 7 publications), questionnaire générique de mesure de la QdV liée à la santé. Cette échelle a été utilisée et validée dans différentes pathologies et avec différents traitements. Elle n'est pas spécifique de la cancérologie;
- > EORTC QLQ-C30 (7 études pour 9 publications), questionnaire développé spécifiquement pour évaluer la QdV chez des patients ayant un cancer ;
- > EORTC QLQ-LC13 (1 étude pour 1 publication), module complémentaire du questionnaire QLQ-C30, spécifique du cancer du poumon;
- > EORTC QLQ-H&N35 (1 étude pour 2 publications), module complémentaire du questionnaire QLQ-C30, spécifique du cancer de la tête et du cou;
- > FKSI-DRS (1 étude pour 2 publications), questionnaire développé spécifiquement pour évaluer la QdV chez des patients ayant un cancer du rein.

Des études ont comparé la QdV des patients traités par un anti-PD-1 ou un anti-CTLA4 versus un autre type de médicament :

Tableau 25. Publications traitant de la qualité de vie sous immunothérapies pour des patients atteints d'un mélanome avancé en comparaison à un autre médicament

Publications	Type d'étude	Population	Indication thérapeutique	Qualité de vie : outils de mesure	Résultats : conclusions des auteurs	Avis HAS
Revicki et al. (2012)	ECR (3:1:1) Phase III Double aveugle Internationale MDX010-20	Bras A : ipilimumab + gp100 (n = 403) Bras B : ipilimumab + placebo (n = 137) Bras C : gp100 + placebo (n = 136)	Mélanome de stade III ou IV non résécable	QLQ-C30 Au départ et à la semaine 12	Pendant la phase d'induction du traitement, l'ipilimumab seul ou associé au GP 100 n'avait pas d'impact négatif significatif sur la qualité de vie liée à la santé par rapport au groupe recevant GP 100 administré seul	Avis du 14 décembre 2011 une dégradation marquée de la QOL des patients a été observée pour les groupes ipilimumab et GP100 sans qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les deux groupes
Ribas et al. (2015)	ECR (1:1:1) Phase II Ouverte Internationale KEYNOTE-002	Bras A : pembrolizumab (n = 180) Bras B :pembrolizumab (n = 181) Bras C : chimiothérapie au choix de l'investigateur (n = 179)	Mélanome de stade III ou IV non résécable (réfractaire à l'Ipilimumab)	QLQ-C30 Au départ et à la semaine 12	Une différence statistiquement significative a été observée entre les scores des groupes traités par pembrolizumab (bras A & B) et le groupe traité par chimiothérapie. Les scores des patients traités par pembrolizumab sont moins altérés que ceux des patients traités par chimiothérapie	Étude évaluée par le collège de la HAS le 16 mars 2016. Dans son avis, le collège ne tire aucune conclusion en termes de qualité de vie sur la base de cette étude.
Schadendorf et al. (2016)	ECR (1:1:1) Phase II Ouverte Internationale KEYNOTE-002	Bras A : pembrolizumab (n = 169) Bras B : pembrolizumab (n = 168) Bras C : chimiothérapie au choix de l'investigateur (n = 155)	Mélanome de stade III ou IV non résécable (réfractaire à l'Ipilimumab)	QLQ-C30 Au départ et à la semaine 12	Une différence statistiquement significative a été observée entre les scores des groupes traités par pembrolizumab (bras A & B) et le groupe traité par chimiothérapie. Les scores des patients traités par pembrolizumab sont moins altérés que ceux des patients traités par chimiothérapie	Étude évaluée par le collège de la HAS le 16 mars 2016. Dans son avis, le collège ne tire aucune conclusion en termes de qualité de vie sur la base de cette étude.
Long et al. (2016)	ECR (1:1) Phase III Double aveugle Internationale CheckMate 066	Bras A : nivolumab (n = 210) Bras B : dacarbazine (n = 208)	Mélanome métastatique sans mutation de BRAF	QLQ-C30 EQ-5D Au départ, et aux semaines 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73	Le traitement par nivolumab a permis de maintenir les scores de qualité de vie liée à la santé (en référence à ceux de la première évaluation) avec un bénéfice de survie à long terme comparativement au traitement par dacarbazine	Avis du collège du 13 janvier 2016 Les scores du QLQ-C30 n'ont pas été différents entre le nivolumlab et la dacarbazine

Tableau 26. Publications traitant de la qualité de vie sous immunothérapies pour des patients atteints d'un mélanome avancé en comparaison ou en association à une autre immunothérapie spécifique

Publications	Type d'étude	Population	Indication thérapeutique	Qualité de vie : outils de mesure	Résultats : conclusions des auteurs	Avis HAS
Schadendorf et al. (2017)	ECR (1:1:1) Phase III Double aveugle Internationale CheckMate 067	Bras A : nivolumab (n = 270) Bras B : nivolumab + ipilimumab (n = 274) Bras C : ipilimumab (n = 259)	Mélanome de stade III ou IV non résécable	QLQ-C30 EQ-5D Aux semaines 1 et 5 de chaque cycle de 6 semaines pendant 6 mois, puis toutes les 6 semaines par la suite et aux deux visites au cours de la période de suivi	Le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab ou celui incluant seulement le nivolumab ont permis de maintenir les scores de qualité de vie liée à la santé. Pour ces deux traitements, aucune altération cliniquement significative n'a été observée comparativement au traitement par ipilimumab.	Avis de la commission de la transparence Une augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour El chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8 % ayant un bon état général ou un état général conservé), il n'est donc pas attendu de cette spécialité d'impact supplémentaire en terme de morbimortalité et de qualité de vie
Petrella et al. (2017)	ECR (1:1:1) Phase III Ouvert Internationale KEYNOTE-006	Bras A : pembrolizumab toutes les 2 semaines (n = 270) Bras B : pembrolizumab toutes les 3 semaines (n = 266) Bras C : ipilimumab (n = 240)	Mélanome avancé de stade III ou IV non résécable	QLQ-C30 EQ-5D Au départ, aux semaines 3, 6, 12, 24, 36, à l'arrêt du traitement et à la visite de contrôle 30 jours après	Tous les scores aux échelles fonctionnelles ont été altérés chez les patients traités par, ipilimumab, alors qu'une amélioration du fonctionnement émotionnel a été observée auprès des patients traités par pembrolizumab. Il n'y a pas de différence significative aux échelles QLQ-C30 et EQ-5D entre les deux groupes traités par pembrolizumab. La qualité de vie liée à la santé semble mieux maintenue chez les patients traités par pembrolizumab que ceux traités par ipilimumab	La HAS évalue l'étude keynote 006 dans ses avis du 16 mars 2016 et du 3 mai 2017 mais ne tire pas de conclusion en termes de QOL sur la base de cette étude.

L'ipilimumab administré seul ou associé à un vaccin (gp100) n'a pas d'impact statistiquement significatif sur la qualité de vie des personnes atteintes d'un mélanome de stade III ou IV non résécable, contrairement au vaccin (gp100) utilisé seul (62).

Trois publications (deux concernant l'étude KEYNOTE-002 (28) et une l'étude KEYNOTE-024 (63)), menées respectivement auprès de patients ayant un mélanome (réfractaire à l'ipilimumab) ou un cancer bronchique avancé non à petites cellules, ont montré que les scores de QdV étaient maintenus voire améliorés pour les patients traités par pembrolizumab contrairement aux patients traités par chimiothérapie. Toutefois, la HAS, dans ses avis du collège et de la commission de la transparence correspondants, ne tire aucune conclusion concernant le pembrolizumab en termes de QdV sur la base de ces études. De plus, elle déplore, pour l'étude Keynote 024, le caractère ouvert de l'essai et le statut exploratoire de la QdV. Des études ont également comparé les scores de qualité de vie de patients traités par différentes immunothérapies spécifiques anti-PD-1 et anti-CTLA4.

Tableau 27. Publications traitant de la qualité de vie sous immunothérapies en comparaison à un autre médicament

Publications	Type d'étude	Population	Indication thérapeutique	Qualité de vie : outils de mesure	Résultats : conclusions des auteurs	Avis HAS
Brahmer et al. (2017)	ECR (1:1) Phase III Ouvert Internationale KEYNOTE-024	Bras A: pembrolizumab (n = 154) Bras B: Chimiothérapie au choix de l'investigateur (n = 151)	Cancer bronchique avancé à non à petites cellules (stade IV)	QLQ-C30 avec en complément le QLQ- LC13 EQ-5D Au départ, et aux semaines 3, 6, 15, 24	Le pembrolizumab a permis le maintien voire l'amélioration des scores de qualité de vie liée à la santé comparativement aux scores des patients traités par chimiothérapie	Avis de la commission de la transparence du 17 mai 2017 Compte-tenu du caractère ouvert de l'étude et du statut exploratoire de ce critère, les données ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie
Motzer et al. (2015)	ECR (1:1) Phase III Ouvert Internationale CheckMate 025	Bras A : nivolumab (n = 410) Bras B : everolimus (n = 411)	Carcinome rénal avancé	FKSI-DRS Au départ, le 1er jour du cycle et aux deux premières visites de suivi (30 et 100 jours après la dernière dose)	Les variations médianes du score dans le temps par rapport à la baseline dans le groupe nivolumab ont augmenté et une différence significative est observée par rapport au groupe everolimus à chaque évaluation.	Avis de la commission de la transparence du 5 octobre 2016 : l'analyse de la QOL mesurée par le score FKSI-DRS a suggéré un taux médian de patients ayant une progression des symptômes liés à la maladie mesurée par le score FKSI-DRS de 41,2 % dans le groupe nivolumab et 54,2 % dans le groupe évérolimus. Compte-tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion d'un niveau de preuve optimal ne peut être retenue sur ce critère.
Cella et al. (2016)	ECR (1:1) Phase III Ouvert Internationale CheckMate 025	Bras A : nivolumab (n = 362) Bras B : everolimus (n = 344)	Carcinome rénal avancé	FKSI-DRS, EQ-5D Au départ, le 1er jour du cycle et aux deux premières visites de suivi (30 et 100 jours après la dernière dose)	Les scores de qualité de vie liée à la santé des patients traités par Nivolumab ont été améliorés, alors que ceux des patients traités par l'everolimus ont été altérés par rapport à la mesure de départ. Concernant l'EQ-5D, les scores des patients traités nivolumab se sont améliorés entre la première mesure et celle de la semaine 104 alors qu'ils ont été altérés pour les patients traités l'everolimus	Avis de la commission de la transparence du 5 octobre 2016 : l'analyse de la QOL mesurée par le score FKSI-DRS a suggéré un taux médian de patients ayant une progression des symptômes liés à la maladie mesurée par le score FKSI-DRS de 41,2 % dans le groupe nivolumab et 54,2 % dans le groupe everolimus. Compte-tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion d'un niveau de preuve optimal ne peut être retenue sur ce critère.

Ferris et al. (2016)	ECR (2:1) Phase III Ouvert Internationale CheckMate 141	Bras A : nivolumab (n = 240) Bras B : Chimiothérapie au choix de l'investigateur (n = 121)	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	QLQ-C30 avec en complément le QLQ- H&N35, EQ-5D Au départ, et aux semaines 9 et 15	Les scores de plusieurs dimensions de la qualité de vie des patients traités par nivolumab ont été maintenus contrairement à ceux des patients traités par chimiothérapie qui ont été altérés. Des différences statistiquement significatives ont été observées aux semaines 9 et 15 pour la plupart des dimensions explorées.	Avis de la commission de la transparence du 31 janvier 2018 compte tenu du caractère ouvert de l'étude pivot, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.
Harrington et al. (2017)	ECR (2:1) Phase III Ouvert Internationale CheckMate 141	Bras A : nivolumab (n = 240) Bras B : Chimiothérapie au choix de l'investigateur (n = 121)	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	QLQ-C30 avec en complément le QLQ- H&N35, EQ-5D Au départ et aux semaines 9 et 15	De la première évaluation aux semaines 9 et 15, le traitement par nivolumab a permis de stabiliser les scores (fonctionnement et symptômes), alors qu'ils sont cliniquement altérés dans le bras B (chimiothérapie). L'altération des scores de qualité de vie rapportés par les patients a été retardée dans le groupe traité par nivolumab comparativement au groupe traité par chimiothérapie	Avis de la commission de la transparence du 31 janvier 2018 compte tenu du caractère ouvert de l'étude pivot, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

Dans le cas du mélanome avancé par exemple (CheckMate 067), nivolumab seul ou combiné à l'ipilimumab) n'entraine pas d'altération de la qualité de vie contrairement à l'ipilimumab seul (64). Toutefois, eu égard à l'augmentation de toxicité observée chez les patients traités par nivolumab en association à ipilimumab, la HAS estime qu'il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de cette association en termes de qualité de vie.

De plus, la qualité de vie des patients ayant un mélanome avancé (KEYNOTE-006) serait davantage maintenue lorsqu'ils sont traités par pembrolizumab plutôt que ipilimumab (65). Notons toutefois que les posologies de pembrolizumab employées dans cette étude ne correspondent pas aux dispositions de son AMM. Ensuite, l'étude CheckMate 025 reprise dans deux publications a montré que les scores de qualité de vie des patients atteints d'un carcinome rénal avancé n'étaient pas altérés (voire améliorés) lorsqu'ils étaient traités par nivolumab contrairement à ceux traités par Everolimus (21) (66). Toutefois, la HAS dans son avis de la commission de la transparence a précisé qu'aucune conclusion d'un niveau de preuve optimal ne peut être retenue en termes de qualité de vie compte-tenu du caractère ouvert de l'étude.

En outre, les résultats de la recherche bibliographique générale ont permi de recueillir plusieurs articles traitant de la fatigue. Il en ressort que celle-ci constitue le symptôme le plus fréquemment ressenti par les personnes traitées pour un cancer. Le National Comprehensive Cancer Network définit la fatigue liée au cancer comme un sentiment pénible, subjectif et persistant de fatigue ou d'extrême fatigue physique, émotionnelle et/ou cognitive liée au cancer ou au traitement du cancer, non proportionnelle à l'activité récente et qui perturbe le fonctionnement habituel (67). Un risque d'augmentation de la fatigue a également été observé dans le recours à l'immunothérapie. Une revue de la littérature et méta-analyse très récente sur la fatigue associée au traitement de personnes atteintes d'un cancer et traitées par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (CTLA-4 comme l'ipilimumab et PD-1 comme le nivolumab et le pembrolizumab) a été réalisée (68). L'analyse des données a montré qu'un traitement inhibant CTLA-4 semble être associé à un risque plus élevé de fatigue par rapport aux groupes contrôles, à l'inverse des inhibiteurs de PD-1 semblent associés à un risque moindre de fatigue par rapport aux groupes contrôles. Toutefois, la fatigue reste l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors des essais cliniques avec les deux anti-PD-1 actuellement commercialisés. Le RCP d'AMM du nivolumab (8) précise d'ailleurs qu'en évaluant l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeurs (n = 2578), la fatigue était l'effet indésirable le plus fréquent, ressenti chez 30 % des patients. De même pour le pembrolizumab : les données de sécurité rassemblées dans les essais cliniques conduits chez 3 830 patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC, d'un LHc ou d'un carcinome urothélial avancés ont montré que l'effet indésirable le plus fréquent était aussi la fatigue (21 %).

3. MODALITÉS D'UTILISATION **ET PRESCRIPTIONS DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES EN FRANCE**

EN RÉSUMÉ

Toutes les immunothérapies spécifiques sont des médicaments de la liste I, réservés à l'usage hospitalier et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Les prescriptions sont réservées exclusivement aux spécialistes et aux services de cancérologie et d'oncologie médicale et aux hématologues spécifiquement pour le nivolumab.

D'après les informations fournies par la plateforme de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), le nombre total de patients traités par une immunothérapie spécifique (ipilimumab, nivolumab ou pembrolizumab) a fortement augmenté entre 2013 et 2016, notamment depuis la mise à disposition des 2 anti-PD-1 à partir de juillet 2014.

Entre 2015 et 2016, le nombre de patients traités a plus que doublé, passant de 5 711 à 12 607. La plus forte croissance concerne le nivolumab (23 patients en 2014, 3 986 en 2015 et 10 649 patients en 2016).

Le nombre d'administrations d'immunothérapies spécifiques (en séance ou hospitalisation complète) a suivi la même tendance, passant d'environ 1 500 en 2013 (ipilimumab uniquement) à près de 100 000 en 2016. La très grande majorité des administrations s'effectue en séance (hôpital de jour).

3.1. Champs et modalités d'utilisation

3.1.1. Conditions de prescription et de délivrance

Les cinq inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab et avelumab) sont des médicaments de la liste I, réservés à l'usage hospitalier et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Les prescriptions sont réservées exclusivement aux spécialistes et aux services de cancérologie et d'oncologie médicale pour ces médicaments et également réservées aux spécialistes des services d'hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang pour le nivolumab.

3.1.2. Modalités d'administration

Les anti-PD-1, les anti-PD-L1 et l'anti-CTLA-4 doivent être initiés et surveillés par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

Ces médicaments s'administrent par perfusion intraveineuse à l'hôpital. La durée d'injection varie de 30 à 90 minutes selon les molécules avec la possibilité, au cas par cas, de réduire les débits conformément aux dispositions des RCP d'AMM.

Les posologies des inhibiteurs du point de contrôle sont généralement fonction du poids corporel du patient. Toutefois, la posologie de l'atezolizumab, ainsi que celle du pembrolizumab dans ses nouvelles indications, CBNPC non prétraité chimiothérapie, lymphome de Hodgkin et carcinome urothélial ne sont plus fonction du poids corporel (« dose fixe »).

Seule l'AMM de l'ipilimumab définit une durée de traitement qui se limite à quatre doses. Les anti-PD-1 et les anti-PD-L1 sont prescrits jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Dans les études cliniques pivotales, le traitement par atezolizumab était même autorisé jusqu'à perte du bénéfice clinique pour les patients préalablement traités (10).

3.1.3. Place des immunothérapies spécifiques dans les recommandations de bonnes pratiques publiées par l'INCa

La recommandation de la SFD labellisée par l'INCa (69) et dédiée au traitement des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV positionne l'immunothérapie spécifique dans le mélanome en particulier selon le statut BRAF V600E des patients.

Les immunothérapies spécifiques, anti-PD-1 et anti-CTLA-4, ont bouleversé la stratégie thérapeutique antérieurement établie dans le traitement des mélanomes de stade III non résécables et IV. Le tableau ci-dessous synthétise le positionnement de ces médicaments en première, deuxième et troisième ligne de traitement selon le statut BRAF V600E de la tumeur.

Tableau 28. Traitements recommandés en 1^{re} et 2 et 3 et 3 et 1 ligne du mélanome de stade IIIc et IV

	Tumeur BRAF V600 sauvage	Tumeur BRAF V600 muté				
	Traitement systémique hors métastase cérébrale					
	Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé [NP A]. L'association nivolumab-ipilimumab peut être proposée aux patients en bon état général, sans comorbidités notables [Avis d'experts].	Une association anti-BRAF/anti-MEK (vemurafenib/cobimetinib OU dabrafenib/trametinib) est recommandée [NP A]. En cas de maladie d'évolution lente et de masse tumorale limitée, un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) peut-être proposé [Avis d'experts].				
1 ^{re} ligne de traitement	En cas de métastase cérébrale unique ou peu nombreuses (< 5)					
traitement	Un traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie) est à privilégier					
	<u>Si le traitement local est incomplet</u> : Ajout d'un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) à privilégier [NP D].	<u>Si le traitement local est incomplet</u> : Ajout d'une bithérapie ciblée (association anti-BRAF/anti-MEK) à privilégier [NP B2].				
	En cas de métastases cérébrales r	multiples (+ /- métastases extra-cérébrales)				
	Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est à privilégier [NP D].	Une association anti-BRAF/anti-MEK (vemurafenib/cobimetinib ou dabrafenib/trametinib) est à privilégier [NP B2].				

Traitement systémique hors métastase cérébrale					
2º ligne de traitement	L'ipilimumab (anti-CTLA-4) est recommandé [NP B2].	Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé aux posologies de l'AMM [NP C]. Si le traitement de 1 ^{re} ligne était un anti-PD-1, une combinaison anti-BRAF/anti-MEK sera proposée.			
	En cas de métastase cérébrale unique ou multiples				
	Situations palliatives et/ou symptomatiques : prise en soins globale : soins palliatifs, radiothérapie pan-encéphalique à discuter.				
3º ligne de		nalade, de son taux de LDH, de son indice de performance e de sites métastatiques :			
traitement	La chimiothérapie ou des soins de support peuvent être proposés [avis d'experts].	L'ipilimumab, une chimiothérapie et/ou des soins de support sont à discuter [Avis d'experts].			

Source : Recommandations INCa/Société française de dermatologie « Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV » - Traitement : INCa. NP: niveau de preuve (la définition des différents niveaux de preuve figure ci-dessous). Les traitements cités doivent être prescrits en respectant les recommandations posologiques validées dans les RCP d'AMM.

Les niveaux de preuves associés à ces recommandations sont les suivants :

Niveau de preuve A [NPA]: il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.

Niveau de preuve B [NPB]: il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.

Niveau de preuve C [NPC]: les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.

Niveau de preuve D [NPD]: il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

3.2. Nombre de patients traités par immunothérapie spécifique

Les résultats présentés dans cette partie sont issus de l'exploitation des données de la plateforme ATIH: liste en sus pour l'ipilimumab et ATU pour le nivolumab et le pembrolizumab.

3.2.1. Nombre total de patients traités par immunothérapie spécifique

12000 10000 Nombre de patients traités 8000 6000 4000 2000 0 2013 2014 2016 1175 ipitimumab 494 391 nivolumah 23 3986 10649 pembrolizumab 157 1016 1567

Figure 29. Évolution du nombre de patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab entre 2013 et 2016

Source: ATIH, traitement INCa.

Entre 2013 et 2014, on observe une forte augmentation (+ 137 %) du nombre de patients traités par ipilimumab : 494 patients étaient traités en 2013, 1 175 en 2014. À partir de 2014, le nombre de patients traités par ipilimumab baisse, passant à 709 patients traités en 2015, puis à 391 patients traités en 2016, soit une baisse de 66 % sur les deux années. Cette forte diminution peut s'expliquer par la mise à disposition du nivolumab et du pembrolizumab dans des indications similaires.

Selon les diagnostics retrouvés dans le Programme de médicalisation des systèmes informatisés (PMSI), les patients traités par ipilimumab l'étaient majoritairement pour des cancers de la peau (de 90 à 95 % des patients selon les années).

Les localisations extra-cutanées reportées dans le PMSI sont les suivantes :

- les cancers de l'œil (a priori les mélanomes oculaires) et les cancers du côlon/rectum/anus (entre 7 % et 11 % des patients selon les années);
- les cancers trachée/bronches/poumon (entre 3 % et 4 % des patients selon les années).

Nivolumab

Depuis sa mise à disposition en 2014, le nombre de patients traités par nivolumab n'a fait que s'accroître, passant de 23 patients traités en 2014 (début de l'ATU de cohorte

10 649 patients traités en 2016

en décembre 2014) à 3 986 patients traités en 2015, puis 10 649 patients traités en 2016. Ceci peut s'expliquer par les extensions d'indications thérapeutiques successives du notamment celles qui ont bénéficié d'une mise à disposition précoce (ATU). Le nivolumab est l'immunothérapie prescrite chez le plus grand nombre de patients en 2016.

En 2014, les patients traités par nivolumab l'étaient exclusivement pour des cancers de la peau.

Pour les années 2015 et 2016, les patients traités par nivolumab l'étaient pour les localisations suivantes:

- les cancers trachée/bronches/poumon (78 % des patients dans le PMSI en 2015, 84 % en 2016);
- les cancers de la peau (19 % des patients dans le PMSI en 2015, 13 % en 2016) ;
- Iles cancers du sein et les cancers du côlon/rectum/anus (2 % des patients dans le PMSI en 2015 et en 2016);
- Ia maladie de Hodgkin (2 % des patients dans le PMSI en 2015, 1 % en 2016);
- Ies cancers du rein (1 % des patients dans le PMSI en 2016).

Pembrolizumab

Le nombre de patients traités par pembrolizumab est en forte augmentation de 2014 à 2016, passant de 157 en 2014 (début de l'ATU en août 2014) à 1 016 en 2015 et 1567 en 2016).

1 567 patients traités en 2016

Les localisations des cancers des patients traités par pembrolizumab sont les suivantes :

- Iles cancers de la peau (entre 91 % et 95 % des patients dans le PMSI selon les années);
- Iles cancers de l'œil et les cancers du côlon/rectum/anus (entre 3 % et 10 % des patients dans le PMSI selon les années);
- > les cancers trachée/bronches/poumon (entre 3 % et 5 % des patients dans le PMSI selon les années).

3.2.2. Nombre de nouveaux patients traités par immunothérapie spécifique

Chaque année, on définit le nombre de nouveaux patients comme les patients traités par une molécule donnée et ne l'ayant pas reçue au cours des années antérieures.

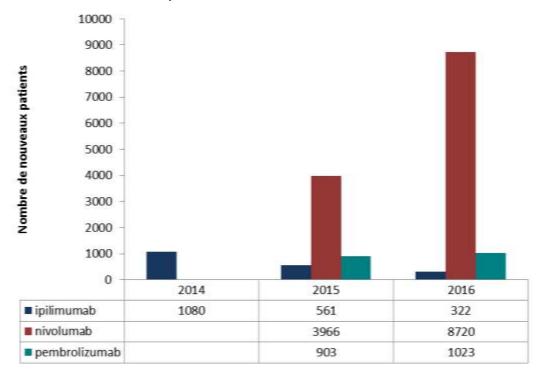


Figure 30. Évolution du nombre de nouveaux patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab entre 2014 et 2016

Source: ATIH, traitement INCa.

Depuis 2014, on observe une diminution du nombre de nouveaux patients traités par ipilimumab (1 080 nouveaux patients en 2014, 561 nouveaux patients en 2015 et 322 nouveaux patients en 2016).

À l'inverse, on observe une augmentation du nombre de nouveaux patients traités par nivolumab (3 966 nouveaux patients en 2015 et 8 720 en 2016) et par pembrolizumab (903 nouveaux patients en 2015 et 1023 en 2016). Cette augmentation est nettement plus marquée pour le nivolumab.

3.2.3. Séances et hospitalisations complètes¹

L'hospitalisation complète est définie comme une « hospitalisation hébergement ». La séance est définie au sens du PMSI, comme « une venue dans un établissement de santé — « venue pour séance » — limitée à une journée (dates d'entrée et de sortie égales) ou à une nuit en cas de séance nocturne (date de sortie supérieure de 1 à la date d'entrée), impliquant habituellement sa fréquentation itérative pour l'un des motifs thérapeutiques suivants à l'exclusion de tout autre : épuration extrarénale, chimiothérapie (pour tumeur ou pour affection non tumorale),

Les définitions des hospitalisations complètes et des séances utilisées sont celles du Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie du bulletin officiel, N° 2016/6 bis, Fascicule spécial.

radiothérapie (préparation et irradiation), transfusion sanguine, oxygénothérapie hyperbare, aphérèse sanguine, injection de fer (pour carence martiale) ».

Les graphiques suivants présentent les évolutions des nombres de séances et d'hospitalisations complètes avec une dispensation d'immunothérapie spécifique, entre 2013 et 2016 pour l'ipilimumab et entre 2014 et 2016 pour le nivolumab et le pembrolizumab.

Nombre de 3500 3200 séances et d'hospitalisa-3000 tions complètes 2500 1947 2000 1368 1500 1073 1000 632 500 288 267 0 2013 2014 2015 2016 Hospitalisations complètes Séances

Figure 31. Nombre de séances et d'hospitalisations complètes liées à l'administration d'ipilimumab entre 2013 et 2016

Source: ATIH, traitement INCa.

Ainsi, les nombres de séances et d'hospitalisations complètes liées à l'administration d'ipilimumab ont augmenté entre 2013 et 2014 puis diminué jusqu'en 2016. Cette observation est cohérente avec la variation du nombre de patients traités par ipilimumab au cours de cette même période.

l'administration de nivolumab entre 2014 et 2016 90000 Nombre de séances et d'hospitalisa-79109 80000 70000 60000 50000 40000 30000 20509 20000 3780 1318 o

Figure 32. Nombre de séances et d'hospitalisations complètes liées à

Source: ATIH, traitement INCa.

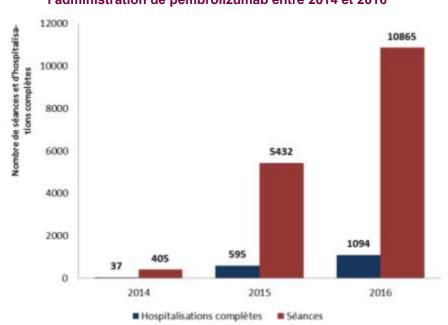


Figure 33. Nombre de séances et d'hospitalisations complètes liées à l'administration de pembrolizumab entre 2014 et 2016

Hospitalisations complètes

2015

■ Séances

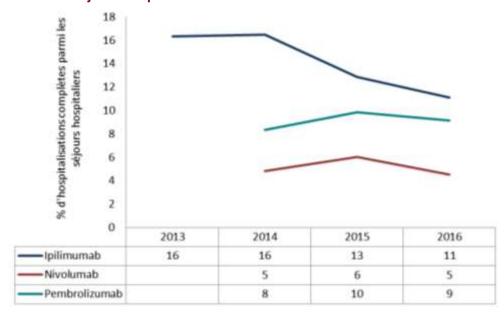
2016

2014

Source: ATIH, traitement INCa.

Concernant le nivolumab et le pembrolizumab, on observe sur les graphiques cidessus des fortes augmentations du nombre de séances et du nombre d'hospitalisations complètes entre 2014 et 2016, cohérentes avec les augmentations des nombres de patients traités par les deux immunothérapies spécifiques durant cette même période.

La graphique ci-après montre l'évolution du pourcentage d'hospitalisations complètes parmi les séjours hospitaliers comprenant séances et hospitalisations complètes.



Évolution des pourcentages d'hospitalisations complètes parmi les Figure 34. séjours hospitaliers entre 2013 et 2016

Source: ATIH, traitement INCa.

Le pourcentage d'hospitalisations complètes liées à l'administration d'ipilimumab s'élève à 16 % en 2013 et en 2014. Il baisse les deux années suivantes, passant à 13 % en 2015, puis 11 % en 2016.

Pour le nivolumab, le pourcentage d'hospitalisations complètes s'élève à environ 5 % pour les années 2014, 2015 et 2016.

Enfin, pour le pembrolizumab, le pourcentage d'hospitalisations complètes s'élève à environ 9 % pour les années 2014, 2015 et 2016.

4. ACCÈS AU MARCHÉ DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES

EN RÉSUMÉ

Afin d'accéder au marché français, et notamment à une prise en charge par l'Assurance maladie, les médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS) (Commission de la transparence (CT)) et, éventuellement, Commission évaluation économique et santé publique (CEESP)). Les avis rendus par la HAS servent ensuite d'aide à la décision dans les négociations entreprises entre les industries de santé et le Comité économique des produits de santé (CEPS) visant notamment à établir le prix des médicaments.

À la date du 19 février 2018, la HAS a évalué le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de 3 immunothérapies spécifiques (pembrolizumab, nivolumab ipilimumab) pour un total de 12 indications thérapeutiques concernant 5 localisations de cancers : le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le carcinome rénal, le lymphome de Hodgkin et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou :

- plus de 90 % des indications évaluées ont été agréés aux collectivités (84 % de SMR « important » et 8 % de SMR « modéré »);
- pour près de 70 % des indications évaluées, les immunothérapies spécifiques apportent un progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants, avec notamment 4 ASMR de niveau III (« modérée ») attribuées, soit 33 % des indications évaluées.

La HAS a en outre estimé les populations cibles, qui correspondent, pour chaque indication, au nombre de patients (incidence annuelle) pour lesquels la prescription du médicament est éligible à une prise en charge par la solidarité nationale. Chaque année, près de 20 000 nouveaux patients sont ainsi susceptibles de recevoir un traitement par nivolumab, pembrolizumab ou ipilimumab.

La quasi-totalité des indications thérapeutiques évaluées par la HAS ont été inscrites sur la « liste en sus », ce qui permet un financement spécifique de ces médicaments. Quatre indications thérapeutiques ayant fait l'objet d'un avis de la HAS ne figurent pas sur cette liste au 1er mars 2018 : trois indications ne sont pas inscrites et une indication a été radiée.

D'après les informations fournies par la plateforme de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), les dépenses associées aux immunothérapies spécifiques sont en forte croissance, notamment depuis la mise à disposition des anti-PD-1 à partir de juillet 2014 via les dispositifs d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Ces dépenses ont ainsi plus que doublé entre 2015 et 2016 (+ 240 %).

Selon les données de ventes déclarées par les industries de santé auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), le chiffre d'affaires lié à l'ipilimumab, au nivolumab et au pembrolizumab a également plus que doublé entre 2015 et 2016, générant 332,8 millions d'euros en 2016.

4.1. SMR et ASMR des immunothérapies spécifiques

Dans cette partie sont présentées les conclusions des évaluations des immunothérapies spécifiques par la Commission de la transparence (CT) et le Collège de la Haute Autorité de santé (HAS), en termes de Service médical rendu (SMR) et d'Amélioration du service médical rendu (ASMR), et par type de cancer (localisation) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87).

Primo-évaluations (nouvelles indications et extensions d'indication)

Ce sous-chapitre propose une analyse chiffrée des SMR et des ASMR octroyés aux immunothérapies spécifiques en prenant en compte, pour chaque localisation, la première inscription et les éventuelles extensions d'indication.

L'objectif est ainsi d'apprécier l'intérêt clinique et le caractère innovant des immunothérapies spécifiques au moment de leur mise à disposition pour chaque localisation.

Les SMR et ASMR octroyés dans le contexte de réévaluations d'indications ne sont pas comptabilisés à ce niveau et font l'objet d'une analyse dans le sous-chapitre suivant. À noter qu'une réévaluation par la HAS donne lieu à un nouvel avis qui annule et remplace les précédents.

la HAS a évalué le SMR et l'ASMR de **12** indications thérapeutiques À la date du 19 février 2018, la HAS a évalué le SMR et l'ASMR de 12 indications thérapeutiques (première inscription et éventuelles extensions d'indication) dans cinq grandes localisations : le mélanome, le CBNPC, le carcinome rénal, le lymphome de Hodgkin et les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Ces évaluations concernent trois immunothérapies spécifiques (inhibiteurs de points de contrôle) : le pembrolizumab, le nivolumab et l'ipilimumab.

Analyse descriptive des niveaux de SMR

Pour rappel, le SMR correspond à l'intérêt du médicament en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut-être important, modéré, faible, ou insuffisant. Un SMR insuffisant ne permet pas une prise en charge du médicament par la collectivité.

Le SMR est un critère composite qui prend en compte cinq éléments (Code de la sécurité sociale, art. 163-3) : l'efficacité et les effets indésirables du médicament ; sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ; la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ; le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ; son intérêt pour la santé publique.

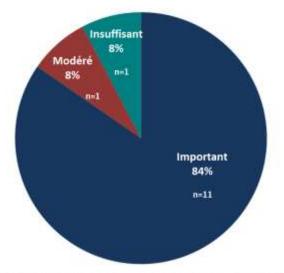
La grande majorité (84 %) des SMR octroyés aux immunothérapies spécifiques sont de niveau « important », justifiant ainsi l'agrément aux collectivités des indications évaluées. Pour l'une des douze indications évaluées (association de douze immunothérapies dans le traitement du mélanome avancé, nivolumab et

ipilimumab), la Commission de la transparence a distingué deux niveaux de SMR (important et insuffisant), restreignant ainsi la population cible pour laquelle la prescription de cette bithérapie est agréée aux collectivités :

- > SMR important uniquement en première ligne chez les patients en bon état général (ECOG 0-1), dont la tumeur est B-RAF non mutée, ne présentant pas de métastases cérébrales actives et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent ;
- > SMR insuffisant dans les autres cas.

La répartition des niveaux de SMR, tous types de cancers ou d'hémopathies malignes confondus, est représentée sur la figure ci-dessous.

Répartition générale des SMR octroyés aux immunothérapies Figure 35. spécifiques



D'après les avis de la Commission de la transparence et du Collège de la HAS

Les niveaux de SMR octroyés par indication thérapeutique, selon la localisation, sont détaillés dans les cinq tableaux ci-après.

Analyse descriptive des niveaux d'ASMR

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, dont les différents niveaux sont : I (majeure), II (importante), III (modérée), IV (mineure) et V (inexistante ce qui signifie « absence de progrès thérapeutique »). Aucun niveau d'ASMR n'est rendu lorsque le SMR est jugé insuffisant par la Commission de la transparence.

Les ASMR majoritairement octroyées pour les immunothérapies spécifiques sont de niveau III - modéré (33 %) et de niveau IV - mineur (42 %). La proportion d'ASMR III (1/3) montre que les immunothérapies spécifiques peuvent être considérées comme des innovations apportant un progrès thérapeutique non négligeable dans certaines localisations de cancers.

La répartition des niveaux d'ASMR, tous types de cancers ou d'hémopathies malignes confondus, est représentée dans la figure ci-dessous.

ASMR V 25% **ASMR III** 33% **ASMR IV** 42% n=5

Figure 36. Répartition générale des ASMR octroyées aux immunothérapies spécifiques

D'après les avis de la Commission de la transparence et du Collège de la HAS

Les niveaux d'ASMR octroyés par indication thérapeutique, selon la localisation, sont détaillés dans les cinq tableaux ci-après.

∠ Concernant le traitement du mélanome

La Commission de la transparence et le collège de la HAS ont évalué les SMR et les ASMR de trois immunothérapies spécifiques utilisées en monothérapie ou association (trois premières inscriptions et deux extensions d'indication). Les éléments clés de ces évaluations sont détaillés dans le tableau ci-après.

Tableau 29. Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR et ASMR) : Mélanome

DCI spécialité	Indications thérapeutiques évaluées par la HAS mélanome* (date AMM du libellé)	SMR population	ASMR comparateur	Date d'avis CT ou Collège de la HAS procédure
		anti-PD-1		
pembrolizumab Keytruda® injectable	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). (17/07/2015)	SMR important (population de l'indication)	ASMR IV Dans la stratégie thérapeutique.	Collège 16/03/2016 Première inscription Mélanome
	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). (17/07/2015)	NA	ASMR IV Dans la stratégie thérapeutique.	CT 03/05/2017 Réévaluation de l'ASMR
	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). (19/06/2015)	SMR important (population de l'indication)	ASMR III Dans la stratégie thérapeutique.	Collège 13/01/2016 Première inscription Mélanome
nivolumab Opdivo® injectable	En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (rubriques 4.4 et 5.1 du RCP d'AMM) (11/05/2016)	SMR important Uniquement en 1 ^{re} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent ; SMR insuffisant Dans les autres cas.	ASMR V en 1 ^{re} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.	CT 03/05/2017 Extension d'indication
		anti-CTLA-4		
ipilimumab Yervoy® injectable	Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement. (13/07/2011)	SMR important (population de l'indication)	ASMR IV Dans la stratégie thérapeutique.	CT 14/12/2011 Première inscription Mélanome

Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement. (13/07/2011)	NA	ASMR IV Dans la stratégie thérapeutique.	CT 06/11/2013 Réévaluation de l'ASMR
Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes. (31/10/2013)	SMR modéré En 1 ^{re} ligne de traitement de patients adultes ayant un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), sans mutation B-RAF et chez des patients à évolutivité lente, un état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois	ASMR V Dans la stratégie thérapeutique.	CT 19/11/2014 Extension d'indication 1 ^{re} ligne
Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes. (13/10/2013)	SMR important - En 2º ligne et plus en l'absence de la mutation B-RAF - En 3º ligne et plus en présence de la mutation B-RAF SMR insuffisant - Chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur); - En 2º ligne en présence de la mutation B-RAF	ASMR V - En 2 ^e ligne et plus en l'absence de mutation B- RAF – En 3 ^e ligne et plus en présence de mutation B- RAF	CT 07/06/2017 Réévaluation du SMR et de l'ASMR

^{*} Consulter les libellés d'indications thérapeutiques actualisés en vigueur dans la partie dédiée du rapport.

Les lignes sur fond rose correspondent aux réévaluations du SMR et/ou de l'ASMR non prises en compte dans l'analyse chiffrée des primo évaluations. Elles font l'objet d'une analyse dans le sous-chapitre suivant.

La figure ci-dessous montre que la proportion d'ASMR III octroyées dans le traitement du mélanome avancé est minoritaire (n = 1, soit 20 %).

ASMR III 20% n#1 **ASMR V** 40% n=2 **ASMR IV** 40% n=2

Figure 37. Répartition des ASMR des immunothérapies spécifiques dans le mélanome

D'après les avis de la Commission de la transparence et du Collège de la HAS

∠ Concernant le traitement du cancer du poumon (CBNPC)

La Commission de la transparence de la HAS a évalué les SMR et ASMR de quatre indications thérapeutiques, dont les éléments clés de l'évaluation sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30. Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

DCI spécialité	Indications thérapeutiques évaluées par la HAS CBNPC * (date AMM du libellé)	SMR population	ASMR comparateur	Date d'avis CT de la HAS procédure
	anti-	PD-1		
pembrolizumab Keytruda [®] injectable	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir du pembrolizumab (29/07/2016)	SMR important (population de l'indication)	ASMR IV Par rapport au docetaxel dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime PD-L1 (≥ 1 %) après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure	CT 03/05/2017 Première inscription Poumon
	En monothérapie dans le traitement de 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale ≥ à 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (27/01/2017)	SMR important (population de l'indication)	ASMR III Par rapport à la bithérapie à base de sels de platine en 1 ^{re} ligne de traitement	CT 17/05/2017 Extension d'indication
nivolumab Opdivo®	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (28/10/2015)	SMR important (population de l'indication)	ASMR III Par rapport au docetaxel, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine	CT 03/02/2016 Première inscription Poumon (CBNPC épidermoïde)
injectable	Traitement des patients adultes atteints de CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (04/04/2016)	SMR important Uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1)	ASMR IV Par rapport au docetaxel	CT 11/01/2017 Extension d'indication (CBNPC non épidermoïde)

^{*}Consulter les libellés d'indications thérapeutiques actualisés en vigueur dans la partie dédiée du rapport.

La figure ci-dessous montre que les immunothérapies spécifiques évaluées par la CT apportent un progrès thérapeutique mineur (50 % ASMR IV) à modéré (50 % ASMR III) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

ASMR III **ASMR IV** 50%

Figure 38. Répartition des ASMR des immunothérapies spécifiques dans le cancer du poumon

D'après les avis de la Commission de la transparence de la HAS

∠ Concernant le traitement du carcinome rénal

La Commission de la transparence de la HAS a évalué le nivolumab, auquel elle a attribué un SMR important et une ASMR de niveau III (modérée) dans la stratégie thérapeutique par rapport à une thérapie ciblée administrée par voie orale, l'everolimus. (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 31. Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Cancer du rein

DCI spécialité	Indication thérapeutique évaluée par la HAS Cancer du rein* (date AMM du libellé)	SMR population	ASMR comparateur	Date d'avis CT de la HAS procédure
		anti-PD-1		
nivolumab Opdivo [®] injectable	En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur (04/04/2016)	SMR important Uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti- VEGF	ASMR III Par rapport à everolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF	CT 05/10/2016 Première inscription Rein

^{*}Consulter les libellés d'indications thérapeutiques actualisés en vigueur dans la partie dédiée du rapport.

∠ Concernant le traitement du lymphome de Hodgkin

La Commission de la transparence de la HAS a évalué le nivolumab, auquel elle a attribué un SMR important et une ASMR de niveau V (cf. tableau ci-dessous).

Tableau32. Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR): Lymphome de Hodgkin

DCI spécialité	Indication thérapeutique évaluée par la HAS Lymphome de Hodgkin* (date AMM du libellé)	SMR population	ASMR comparateur	Date d'avis CT de la HAS procédure
		anti-PD-1		
nivolumab Opdivo® injectable	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellulessouches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin (21/11/2016)	SMR important (population de l'indication)	ASMR V Dans la stratégie de prise en charge, reposant sur les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe (selon l'éligibilité)	CT 19/04/2017 Première inscription Lymphome de Hodgkin

^{*}Consulter les libellés d'indications thérapeutiques actualisés en vigueur dans la partie dédiée du rapport.

2 Concernant le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

La Commission de la transparence de la HAS a évalué le nivolumab, auquel elle a attribué un SMR important et une ASMR de niveau IV (faible) pour le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, essentiellement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 33. Évaluation des immunothérapies spécifiques par la HAS (SMR/ASMR) : Cancer épidermoïde de la tête et du cou

DCI spécialité	Indication thérapeutique évaluée par la HAS Carcinome tête et cou* (date AMM du libellé)	SMR population	ASMR comparateur	Date d'avis CT de la HAS procédure
		anti-PD-1		
nivolumab Opdivo [®] injectable	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (28/04/2017)	SMR important (population de l'indication)	ASMR IV Par rapport à une monothérapie par docetaxel, cetuximab ou méthotrexate	CT 31/01/2018 Première inscription Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

^{*}Consulter les libellés d'indications thérapeutiques actualisés en vigueur dans la partie dédiée du rapport.

Réévaluations du SMR et/ou de l'ASMR des immunothérapies spécifiques

S'agissant de médicaments agréés aux collectivités uniquement (anticancéreux injectables administrés en milieu hospitalier), les immunothérapies spécifiques disponibles sur le marché français ne sont pas soumises aux réévaluations quinquennales des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Toutefois, des réévaluations par la Commission de la transparence du SMR et/ou de l'ASMR de ces médicaments sont possibles, par autosaisine de la HAS ou via la saisine de partenaires institutionnels, comme le Comité économique des produits de santé (CEPS) ou les tutelles, notamment la direction de la Sécurité sociale (DSS).

Ces réévaluations ont pour objectif de repréciser les conditions de prise en charge des médicaments par la solidarité nationale, au regard notamment des nouvelles données disponibles et de l'évolution de l'état de l'art et des stratégies thérapeutiques.

Pour rappel, toute réévaluation des médicaments par la HAS donne lieu à un nouvel avis de la Commission de la transparence qui annule et remplace les précédents.

Concernant les immunothérapies spécifiques, deux inhibiteurs de point de contrôle ont fait l'objet de réévaluations par la Commission de la transparence dans le mélanome. Les conclusions de la HAS sont résumées dans le tableau 35 (lignes sur fond vert).

Réévaluations de l'ipilimumab (Yervoy®) dans le mélanome

L'ipilimumab a fait l'objet de deux réévaluations :

- la première en 2013 (réévaluation de l'ASMR), à l'issue de laquelle l'ASMR IV initialement octroyée en 2011 pour le traitement de deuxième ligne a été confirmée;
- la deuxième en 2017 (réévaluation du SMR et de l'ASMR), dans une réévaluation globale en première et deuxième ligne de traitement, la Commission de la transparence a estimé au vue des nouvelles données disponibles que l'ipilimumab conservait un SMR important, uniquement à partir de la deuxième ligne de traitement chez les patients B-RAF non mutés et à partir de la troisième ligne chez les patients B-RAF mutés, sans toutefois apporter d'amélioration du service médical rendu dans ces mêmes populations.

Les tableaux ci-dessous montrent l'évolution des SMR et des ASMR de l'ipilimumab (Yervoy®) octroyés de sa première inscription à sa dernière réévaluation, en fonction de la ligne de traitement.

Tableau 34. Ipilimumab (Yervoy®) : réévaluation du SMR et de l'ASMR dans le traitement de 1^{re} ligne du mélanome

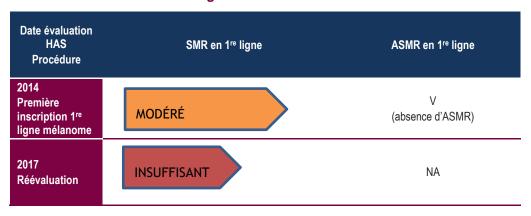
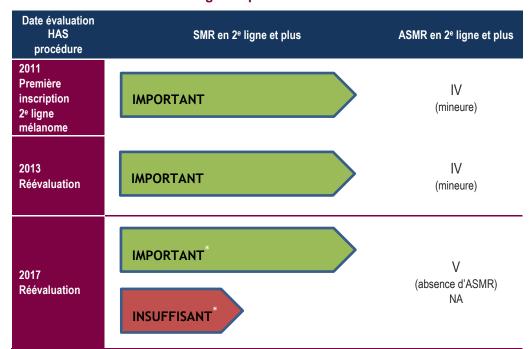


Tableau 35. Ipilimumab (Yervoy®) : réévaluations du SMR et de l'ASMR dans le traitement de 2^e ligne et plus du mélanome



NA: non applicable. * Se référer au tableau pour la description des populations concernées.

Réévaluation du pembrolizumab (Keytruda®) dans le mélanome

Le pembrolizumab a, quant à lui, fait l'objet d'une réévaluation de son ASMR dans le mélanome en 2015, à l'issue de laquelle la Commission de la transparence n'a pas modifié le niveau d'ASMR initialement octroyé (IV, mineur).

Focus sur les indications non évaluées par la HAS

À la date du 19 février 2018, plusieurs indications thérapeutiques des immunothérapies spécifiques n'ont pas fait l'objet d'un avis de la HAS. Deux cas de figure sont possibles :

 le dossier est en cours d'instruction par le Service d'évaluation du médicament de la HAS en vue d'un passage devant la Commission de la transparence; Ies nouvelles indications ou extensions d'indication n'ont pas fait l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie par les industries de santé.

Il convient ainsi de noter que seule une des deux indications du pembrolizumab dans le cancer de la vessie (carcinome urothélial avancé chez les patients pré-traités par sels de platine) a fait l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie auprès de la HAS (en cours d'évaluation).

À cet effet, la HAS a pris acte, dans un avis du 10 janvier 2018, du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité Keytruda® (pembrolizumab) « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine » et rappelle que, de ce fait, cette spécialité n'est pas agréée aux collectivités dans cette indication.

4.2. Populations cibles des immunothérapies spécifiques par indication

Dans leurs avis, la Commission de la transparence ou le collège de la HAS établissent une estimation de la « population cible », qui correspond au nombre de patients (incidence annuelle) pour lesquels la prescription du médicament dans l'indication évaluée est éligible à une prise en charge par la solidarité nationale. Celle-ci est en général superposable aux populations de patients pour lesquelles la HAS a considéré que le service médical rendu par le médicament dans l'indication évaluée était « suffisant » (SMR important, modéré ou faible) pour bénéficier d'un remboursement par l'Assurance maladie.

Le tableau ci-après précise pour chaque indication évaluée par la HAS la population cible des médicaments anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) et d'un anti-CTLA4 (ipilimumab).

Tableau36. Les populations cibles des immunothérapies spécifiques (source : avis de la Commission de la transparence et du collège de la HAS)

Indication thérapeutique évaluée par la HAS' (AMM)			Nombre de nouveaux patients par an
	lpilimumab (Yervoy®)		
Traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	Patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique traités dans le cadre d'une 2º ligne thérapeutique en l'absence de mutation B-RAF ou de 3º ligne thérapeutique en présence d'une mutation B-RAF	07/06/2017	Maximum 1 500
	Pembrolizumab (Keytruda®)		
En monothérapie dans le traitement de 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	Patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont la tumeur exprime fortement le ligand PD-L1 (TPS ≥ 50 %) et ne présente pas de mutations tumorales de l'EGFR ou d'ALK, naïfs de traitement pour le CBNPC métastatique	17/05/2017	Maximum 6 000
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir du pembrolizumab	Patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (≥1 %), et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, dont une thérapie ciblée pour les porteurs d'une mutation d'ALK ou de l'EGFR	03/05/2017	Environ 6 800
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	Patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome non résécable (IIIC) ou métastatique à distance (IV)	03/05/2017	Environ 3 200

^{*} Consultez les libellés d'indications thérapeutiques actualisés en vigueur dans la partie dédiée du rapport.

Avec l'extension d'indication du pembrolizumab en première ligne de traitement du CBNPC, cette estimation de la population cible en deuxième ligne doit être actualisée.

	Nivolumab (Opdivo®)			
En monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	Monothérapie : Patients adultes atteints de mélanome non résécable (IIIC) ou métastatique à distance (IV) et naifs de traitement	13/01/2016	3 208	
métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1	Association à l'ipilimumab : Patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome au stade avancé non résécable (IIIC) ou métastatique à distance (IV) avec un score ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active	03/05/2017	- (dont 1 100 pour l'association nivolumab- ipilimumab)	
	CBNPC de type épidermoïde : Ensemble des patients atteints d'un CBNPC de type histologique épidermoïde et en échec à une 1re ligne de traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine	03/02/2016	2 400	
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	CBNPC de type non-épidermoïde : Patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique éligibles à un traitement après échec d'une de chimiothérapie de 1 ^{re} ligne. La sous population des patients dont la tumeur mutation EGFR ou une translocation ALK relève d'une thérapie ciblée spécifique en 2 ^e ligne et ne sont donc pas candidats à ce traitement	11/01/2017	6 000 à 8 000	
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules-souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin	Patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules-souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin	19/04/2017	Maximum 100	
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur	Patients atteints d'un cancer du rein de type histologique carcinome à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) après échec d'un traitement de 1 ^{re} ligne par anti-VEGF	05/10/2016	3 000 à 4 200	
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine	Patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en rechute ou métastatique et ayant progressé au cours d'un traitement à base de sels de platine ou dans les 6 mois suivants	31/01/2018	3 200	

Les libellés d'indications thérapeutiques actualisés sont disponibles dans la partie dédiée du rapport.

Comme l'ASMR, la population cible estimée par la HAS est un outil d'aide à la décision pour le CEPS lors de la négociation ou renégociation des contrats avec les firmes visant à fixer le prix.

4.3. Avis d'efficience des immunothérapies spécifiques

Les avis d'efficience, fondés sur l'analyse d'évaluations médico-économiques, sont rendus par la commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP). Cette dernière a été créée en 2008 afin de répondre à une nouvelle mission confiée à la HAS: publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en soins les plus efficientes.

Le décret du 2 octobre 2012 (88) relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé, précise les cas dans lesquels l'évaluation médicoéconomique d'un produit de santé est requise : « Lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service médical attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. »

Ainsi, lors du dépôt d'une demande d'inscription ou de renouvellement d'un produit, si l'industriel sollicite une ASMR de niveau I, II ou III et revendique un impact du produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en soins des malades ou si le chiffre d'affaires prévisionnel après deux ans de commercialisation est supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC, toutes indications confondues, il doit déposer un dossier de demande d'avis d'efficience auprès de la CEESP. Par ailleurs, depuis l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM du 31 décembre 2015, en cas de chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 50 millions d'euros, une analyse d'impact budgétaire doit accompagner le dossier d'efficience.

Le service Évaluation économique et Santé publique de la HAS procède à l'analyse critique de l'étude médico-économique et des résultats fournis par l'industriel. Les choix méthodologiques ayant un impact sur la fiabilité et la validité des résultats, la CEESP peut assortir son avis de réserves majeures, importantes et mineures, qui reflètent le degré d'incertitude du ratio différentiel coût/résultat calculé par l'industriel. En cas de réserve majeure, les résultats de l'évaluation ne peuvent être considérés comme valides et, logiquement, ne peuvent pas être interprétés. La CEESP conclut alors que l'efficience n'est pas démontrée du fait de la non-conformité méthodologique.

Les conclusions précisent le degré de conformité de la méthode utilisée aux principes méthodologiques retenus par la HAS et le degré d'incertitude qui entoure les résultats. La CEESP précise également les conditions de l'efficience du produit, c'est-àdire les leviers d'action qu'il sera possible de mobiliser pour obtenir l'efficience du produit (fixation du prix, mécanismes de régulation du prix, conditions de prescription etc.).

Le CEPS utilise ensuite ces avis comme outils d'aide à la décision dans la fixation du prix, au même titre que les données d'ASMR.

À la date du 15 janvier 2018, quatre avis d'efficience sont publiés sur le site de la HAS: trois pour le nivolumab et un pour le pembrolizumab. D'autres avis pour ces médicaments n'ont pas encore fait l'objet d'une publication.

Le tableau ci-après détaille certains aspects des avis d'efficience :

- l'objectif de l'étude déposée ;
- Ie type d'étude médico-économique présenté en analyse principale ;

- > le nombre de réserve(s) méthodologique(s);
-) l'éventuelle présence d'une analyse d'impact budgétaire dans le dossier présenté par l'industriel;
- en préambule de sa lecture, notons que pour l'ensemble des études les Ratios Différentiels Coûts Résultats (RDCR) sont élevés et l'incertitude autour des résultats, importante.

Tableau 37. Nivolumab et pembrolizumab : avis d'efficience publiés par la HAS

Immunothérapie spécifique	Localisation	Objectif de l'étude déposée	Analyse principale	Nombres de réserve(s) méthodologique(s)	Analyse d'impact budgétaire	Date de l'avis d'efficience de la HAS
Nivolumab	Poumon	L'étude présentée par l'industriel évalue l'efficience du nivolumab (Opdivo®) dans traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) après une chimiothérapie antérieure.	Analyse coût-utilité	Réserve(s) majeure(s) : 0 Réserve(s) importantes(s) : 0 Réserve(s) mineure(s) : 5	Non	CEESP 08/12/2015
	Peau	L'étude déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience du nivolumab (Opdivo®) en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) de patients adultes non porteurs de la mutation BRAF et naïfs de traitement. Cette étude d'efficience ne concerne donc pas les patients atteints d'un mélanome avancé et porteurs de la mutation BRAF.	Analyse coût-utilité	Réserve(s) majeure(s) : 0 Réserve(s) importantes(s) : 4 Réserve(s) mineure(s) : 10	Non	Collège 13/01/2016
	Rein	L'étude présentée par l'industriel évalue l'efficience du nivolumab (Opdivo®) dans le carcinome à cellules rénales avancé après échec d'un traitement antérieur.	Analyse coût-utilité	Réserve(s) majeure(s) : 0 Réserve(s) importantes(s) : 2 Réserve(s) mineure(s) : 2	Oui	CEESP 08/11/2016
Pembrolizumab	Peau du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du melanome avance Analyse (non résécable ou métastatique) de patients adultes coût-utilité Réserve(s) importantes(s		Réserve(s) majeure(s) : 1 Réserve(s) importantes(s) : 2 Réserve(s) mineure(s) : 15	Oui	Collège 16/03/2016	

Réserve majeure : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Réserve importante : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve mineure : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

4.4. Données médico-économiques des immunothérapies spécifiques

4.4.1. Inscription sur la liste en sus, informations tarifaires et coûts moyens de traitement

Le décret du 24 mars 2016 (65) décrit les critères relatifs aux modalités de prise en charge financière des traitements onéreux administrés en secteur hospitalier et définit la procédure et les conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus des groupements homogènes de séjour (GHS). Une facturation spécifique permet en effet aux centres hospitaliers d'obtenir un remboursement par l'Assurance maladie des médicaments inscrits sur cette liste en sus « à l'euro l'euro », dépense qui ne peut être absorbée par le montant des GHS actuels². En cas de non-inscription sur la liste en sus d'une indication thérapeutique, si le SMR n'est pas insuffisant, celle-ci reste toutefois agréée aux collectivités, le médicament devant alors être financé dans le GHS.

Parmi les critères fixés par le décret, figurent notamment le prix ainsi que les niveaux de SMR et d'ASMR (*cf.* paragraphe précédent). L'inscription des médicaments sur la liste en sus est ainsi liée aux avis rendus par la HAS et est considérée pour chaque indication thérapeutique.

Concernant les immunothérapies spécifiques, toutes les indications thérapeutiques évaluées par la HAS au moment de la rédaction de ce rapport ont été inscrites sur la liste en sus, à l'exception du nivolumab dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, et du pembrolizumab dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles aux sels de platine. En outre, l'ipilimumab a été radié de la liste en sus à compter du 1^{er} mars 2018 pour son indication dans le mélanome avancé de l'adulte, dans les suites d'une réévaluation du SMR et de l'ASMR par la Commission de la transparence en 2017.

Dans certains cas, l'inscription sur la liste en sus est assortie d'une restriction de la population éligible au remboursement « hors GHS ». Pour les inhibiteurs de points de contrôle, c'est en particulier le cas du nivolumab dans son indication du mélanome en association à l'ipilimumab, dont la prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation est restreinte aux « patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent ».

Des négociations entre les industries de santé et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) sont ensuite conduites afin de fixer les prix, ou plutôt les tarifs de responsabilité (base de remboursement aux hôpitaux) des médicaments inscrits sur la liste en sus. Elles font appel à des mécanismes complexes, tenant notamment compte des évaluations de la HAS (niveaux de SMR/ASMR, populations cibles).

À titre indicatif, le tarif associé au GHS 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » s'élève à 403,53 € pour les établissements publics et à 309,41 € pour les établissements privés depuis le 1^{er} mars 2017.

Les prix des immunothérapies spécifiques peuvent ainsi être réévalués régulièrement en fonction des extensions d'indication ou réévaluations de la HAS.

Le tableau ci-après présente les immunothérapies spécifiques actuellement inscrites sur la liste en sus en fonction de l'indication, les tarifs en vigueur, ainsi que les coûts moyens de traitement en fonction des recommandations posologiques validées dans les AMM. Il s'agit des inhibiteurs de point de contrôle suivants : ipilimumab (anti-CTLA-quatre), nivolumab et pembrolizumab (anti-PD-1).

Pour rappel, les posologies indiquées dans les RCP d'AMM des anti-PD-1 recommandent une administration jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. En revanche, l'administration de l'ipilimumab est limitée à quatre cycles. Aussi, dans le tableau ci-dessous, l'estimation du coût dans la dernière colonne devra être mise en perspective avec la durée de traitement, soit limitée à quelques cures, soit à avec un nombre de cycles indéfini.

Tableau 38. Informations relatives à l'inscription sur la liste en sus, tarifs et coûts moyens de traitement des immunothérapies spécifiques

Immunothérapie spécifique	Inscription sur la liste en sus indications évaluées par la HAS (à la date du 09/01/2018)	Informations tarifaires (prix TTC) date entrée en vigueur du tarif	Posologie de l'AMM	Coût moyen de traitement montant arrondi à l'euro près*	
pembrolizumab Keytruda® 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion	OUI - Mélanome - Poumon (CBNPC) NON Vessie (patient non prétraité par sels de platine)	Flacon 50mg poudre 1 341,91 € Flacon 100 mg/4 mL 2 683,81 € Soit 26,84 €/mg À partir du 04/12/2017	Mélanome et CBNPC 2º ligne 2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable CBNPC non précédemment traité par chimiothérapie 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable	2mg/kg toutes les 3 semaines Pour un patient de 70 kg 3 758 €/cure Sur 12 semaines (5 cures) : 18 788 € 200 mg toutes les 3 semaines 5 368 €/cure Sur 12 semaines (5 cures) : 26 840 €	
nivolumab Opdivo® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	OUI - Mélanome en monothérapie - Mélanome en association à l'ipilimumab (population cible restreinte) - Poumon (CBNPC) - Rein NON - Lymphome de Hodgkin - Carcinomes tête et cou	Flacon 4mL 423,08 € Flacon 10 mL 1057,69 € Soit 10,58 €/mg À partir du 01/01/2018	En monothérapie 3 mg/kg toutes les 2 semaines tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. En association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses puis 3 mg/kg toutes les 2 semaines	Pour un patient de 70 kg : nivolumab monothérapie 2 222 €/cure Sur 12 semaines (7 cures) : 15 553 € ipilimumab monothérapie 12 308 €/cure (coût total des 4 cures : 49 232 €) Association nivolumab + ipilimumab Pour les 4 premières cures (bithérapie) : 13 049 €/cure, soit 52 195 € Cures suivantes (monothérapie nivolumab) : 2 222 €/cure	
ipilimumab Yervoy® 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	NON Radiation de la liste en sus à compter du 01/03/2018 (mélanome de l'adulte) (JO 24/11/2017)	Flacon 10 mL 2 930,27 € Flacon 40 mL 11 721,08 € Soit 58,61 €/mg À partir du 01/04/2017	Monothérapie ou association au nivolumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses		

^{*}Tarifs mentionnés à titre indicatif et susceptibles de faire l'objet de modifications (consulter le Journal officiel ou le site de la CNAM).

4.4.2. Données de vente des immunothérapies spécifiques

Les données de vente des anticorps monoclonaux et des molécules ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab ont été mises à disposition par l'ANSM et sont issues des déclarations obligatoires réalisées par les entreprises pharmaceutiques auprès de l'ANSM. Elles ne sont pas superposables aux données relatives aux dépenses rapportées ci-dessous, s'agissant des ventes des laboratoires aux hôpitaux et non des données de dépenses de l'assurance maladie en remboursement des prescriptions, collectées par l'ATIH.

Données de vente en unités (flacons)

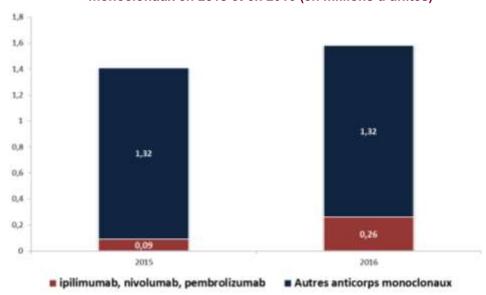
Entre 2013 et 2016, le nombre d'unités d'anticorps monoclonaux vendues sur le marché hospitalier en France a progressé de plus de 15 %, passant de 1,37 million d'unités à 1,58 million d'unités. La part des immunothérapies spécifiques parmi ces

Entre 2013 et 2016, + 15 % de flacons vendus

ventes d'anticorps monoclonaux va également croissant, depuis l'octroi de la première AMM à une immunothérapie spécifique en 2011, l'ipilimumab, et son inscription sur la liste en sus en avril 2012.

Les données concernant les ventes d'immunothérapies spécifiques en 2013 et en 2014, essentiellement représentées par l'ipilimumab, ne sont pas disponibles.

La figure ci-dessous indique les données de vente aux hôpitaux de flacons d'anticorps monoclonaux (en millions d'unités) en 2015 et en 2016 en France, avec un focus sur la part représentée par les immunothérapies spécifiques alors disponibles (ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab).



Données de vente aux hôpitaux de flacons d'anticorps Figure 39. monoclonaux en 2015 et en 2016 (en millions d'unités)

Source: ANSM et traitement INCa.

En 2015, 0,09 million de flacons d'ipilimumab, de nivolumab et de pembrolizumab ont été vendus, ce qui représente environ 6,4 % des ventes de flacons d'anticorps monoclonaux (1,41 million de flacons au total).

Entre 2015 et 2016, le nombre de flacons d'anticorps monoclonaux vendus augmente de près de 12 %, passant de 1,41 à 1,58 million. Durant la même période, le nombre de flacons d'ipilimumab, de nivolumab et de pembrolizumab vendus a presque triplé, passant de 0,09 à 0,26 million. Ils représentent 16,5 % des ventes d'anticorps monoclonaux en 2016.

Données de vente en chiffre d'affaires

Entre 2013 et 2016, le chiffre d'affaires associé aux ventes aux hôpitaux en France d'anticorps monoclonaux a progressé de près de 45 %, passant de 1 084,1 millions d'euros à 1 571,8 millions d'euros.

La part de chiffre d'affaires représentée par les immunothérapies spécifiques a également fortement progressé.

La figure ci-dessous indique le chiffre d'affaires lié à la vente d'anticorps monoclonaux, d'ipilimumab, de nivolumab et de pembrolizumab, en millions d'euros, en 2015 et 2016. Les chiffres d'affaires des immunothérapies spécifiques en 2013 et en 2014 ne sont pas disponibles.

1800 1600 1400 1200 1000 1239,0 800 1185.3 600 400 200 337.8 125,1 2016 ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab Autres anticorps monoclonaux

Figure 40. Chiffres d'affaires hospitaliers liés aux anticorps monoclonaux en 2015 et en 2016 (en millions d'euros)

Source: ANSM et traitement INCa.

2015, le chiffre d'affaires des anticorps monoclonaux s'élève à 1311,4 millions d'euros. Les immunothérapies spécifiques (ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab) représentaient environ 9.5 % de ce chiffre d'affaire (125,1 millions d'euros).

Entre 2015 et 2016, le chiffre d'affaires lié aux trois molécules a plus que doublé (+ 166 %), générant 332,8

+ 166 % de chiffre d'affaires pour les anticorps monoclonaux

Entre 2015 et 2016,

millions d'euros en 2016, soit 21 % du chiffre d'affaires des anticorps monoclonaux (1571,8 millions d'euros).

4.4.3. Dépenses associées aux immunothérapies spécifiques

Cette partie présente les dépenses annuelles liées aux immunothérapies spécifiques entre 2013 et 2016. Les informations proviennent de la plateforme de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), correspondant aux données de la liste en sus pour l'ipilimumab et aux données d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le nivolumab et le pembrolizumab.

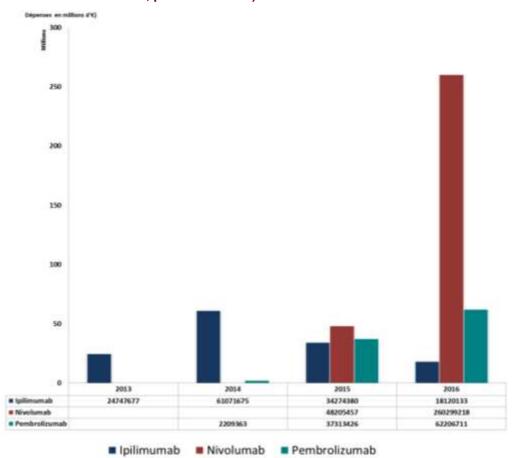


Figure 41. Dépenses associées aux immunothérapies spécifiques (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) entre 2013 et 2016

D'après les données de la plateforme ATIH et correspondant aux données de la liste en sus pour l'ipilimumab et aux données d'ATU pour le nivolumab et le pembrolizumab.

On constate que:

- Les dépenses associées à l'ipilimumab varient selon les années considérées. Elles augmentent entre 2013 et 2014, passant de 24,7 à 61,1 millions d'euros. Elles diminuent ensuite fortement, passant à 34,3 millions d'euros en 2015 puis à 18,1 millions d'euros en 2016. Cette diminution peut s'expliquer par la mise à disposition du nivolumab et du pembrolizumab via le dispositif des ATU dans le traitement du mélanome.
- En 2015, les dépenses liées au nivolumab s'élèvent à près de 48,2 millions d'euros. Elles sont multipliées par 5,4 l'année suivante, passant à 260,3 millions d'euros en 2016.

Les dépenses liées au pembrolizumab sont en croissance constante, passant de 2,2 millions d'euros en 2014 à 37,3 millions d'euros en 2015, puis à 62,2 millions d'euros en 2016.

Ces augmentations significatives des dépenses liées aux anti-PD-1 peuvent s'expliquer par l'octroi d'ATU dans de nouvelles indications, notamment le cancer bronchique non à petites cellules.

5. ENJEUX ACTUELS AUTOUR DES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES

5.1. Anticiper les développements cliniques dans de multiples indications

L'immunothérapie spécifique – inhibiteurs de point de contrôle

L'immunothérapie spécifique constitue une innovation de rupture dans plusieurs champs de l'oncologie et est susceptible d'impacter fortement la stratégie thérapeutique dans plusieurs types de cancers. En effet, l'arrivée d'inhibiteurs de points de contrôle a été suivie par une réévaluation complète de la stratégie thérapeutique du mélanome non résécable stades IIIB/IV, mais aussi de celle des cancers bronchiques non à petites cellules (remplacement de la chimiothérapie en première ligne pour environ un tiers des patients; standard en deuxième ligne après échec de la chimiothérapie), et des cancers du rein (en deuxième ligne). D'autres changements de stratégie thérapeutique seront à anticiper dans les nouvelles localisations afin de faciliter au mieux leur intégration dans la prise en soin des patients.

+ de 1 500 essais cliniques évaluant l'efficacité d'immunothérapies spécifiques en cours en juillet 2017

Le développement clinique des immunothérapies spécifiques a montré une croissance exponentielle au cours des dernières années. Au total, plus de 1500 l'efficacité essais cliniques évaluant d'immunothérapies spécifiques étaient en cours en juillet 2017. Actuellement, 2 anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab), 2 anti-PD-L1 (avelumab atezolizumab) et un anti-CTLA-4 (ipilimumab) sont

autorisés dans l'Union européenne (UE). En plus de ces 5 molécules déjà sur le marché pour lesquelles des essais cliniques sont toujours en cours, de nombreux autres produits sont encore à l'étude, notamment 14 anti-PD-1, 6 anti-PD-L1, 2 anti-CTLA-4 et de nombreux types de cellules CAR-T avec 36 cibles différentes actuellement à l'essai.

La première immunothérapie spécifique à avoir obtenu l'AMM était l'anti-CTLA-4 ipilimumab dans le mélanome avancé en 2011. Des essais cliniques sont toujours en cours avec cette molécule notamment en adjuvant, cependant, aucune localisation n'a obtenu de nouvelle indication depuis 2011. L'ipilimumab a été suivi par les anti-PD-1 nivolumab et pembrolizumab qui ont obtenu leur première AMM dans le traitement du mélanome avancé, respectivement en juin et en juillet 2015. Depuis, il y a eu une forte croissance du nombre d'indications octroyées pour ces deux anti-PD-1 dans des localisations variées.

Pour exemple, le nivolumab possède actuellement des indications dans six localisations distinctes:

-) le mélanome :
- le cancer bronchique non à petites cellules ;
- le carcinome à cellules rénales ;
- Ie lymphome de Hodgkin classique ;
- le cancer épidermoïde de la tête et du cou ;
- le carcinome urothélial.

Toutes ces indications ont été obtenues en moins de deux ans, ce qui illustre l'ampleur du développement clinique des immunothérapies spécifiques, dans de multiples localisations.

De plus, les localisations tumorales explorées dans les essais cliniques en cours sont encore plus variées. Pour continuer sur l'exemple du nivolumab, on voit, que parmi les essais cliniques de phaseIII, l'efficacité de cet anti-PD-1 est testée dans de nouvelles localisations, notamment le cerveau, l'estomac, l'œsophage et le foie. Dans les études de phases plus précoces, l'efficacité des anti-PD-1 est aussi évaluée dans certains cancers hématologiques. De plus, ces anti-PD-1 ont déjà obtenu des autorisations de la FDA dans des indications supplémentaires aux indications de l'Union européenne telles que les indications dans les hépatocarcinomes, les cancers oeso-gastriques et les cancers MSI. On peut donc s'attendre à voir le nombre d'indications et de localisations augmenter encore dans les prochaines années pour les anti-PD-1. Il en est de même pour les autres anti-PD-1 et les anti-PD-L1. Notons que si certains développements sont florissants dans des localisations où les inhibiteurs de point de contrôle ont fait leurs preuves (mélanome et le CBNPC), d'autres localisations ne sont quasiment pas couvertes par des essais cliniques en phase III, en raison d'un manque d'activité de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie (sein, côlon-rectum).

Les inhibiteurs de points de contrôle évalués en association avec d'autres thérapies dans plus de 50 % des essais cliniques Il est aussi important de souligner que les inhibiteurs de points de contrôle sont évalués en association avec d'autres thérapies dans plus de 50 % des essais cliniques. Ceux-ci peuvent être associés à chimiothérapies conventionnelles, des thérapies ciblées mais aussi à d'autres immunothérapies spécifiques. On peut notamment citer les deux exemples d'association d'inhibiteurs de points de contrôle les plus fréquemment rencontrés : le nivolumab avec l'ipilimumab (19 essais cliniques de

phase III en cours), ainsi que le durvalumab avec le tremelimumab (9 essais cliniques de phase III en cours). La prescription du nivolumab en association avec l'ipilimumab est déjà autorisée dans l'Union européenne pour le mélanome non résécable en première ligne, l'ipilimumab sera cependant déremboursé en France à partir de mars 2018.

Malgré la croissance exponentielle des essais cliniques et les nombreuses indications octroyées ces dernières années aux immunothérapies spécifiques, leur utilisation est encore récente et la recherche clinique demeure nécessaire afin de définir les cancers et les populations cibles où le rapport bénéfices/risques de ces médicaments est

positif et de mieux discriminer les patients répondeurs des non-répondeurs. De plus, d'autres facteurs semblent influencer la réponse aux immunothérapies, tels que la composition du microbiote intestinal. En effet, des études récentes ont montré que le profil du microbiote intestinal d'un malade atteint d'un cancer jouerait un rôle important dans sa résistance ou sa sensibilité au traitement par anti-PD-1. Les auteurs Gopalakrishnan et al. ont mis en évidence une différence significative dans la composition du microbiome intestinal entre les patients répondeurs et les nonrépondeurs. L'analyse du microbiome fécal des 30 patients répondeurs a révélé une abondance plus marguée en bactérie de la famille Ruminococcaceae et une plus grande diversité que les 13 patients non répondeurs. Les auteurs Routy et al ont, quant à eux, montré sur une cohorte de 249 patients recevant un anti-PD-1 que la SG et la SSP étaient significativement inférieures chez les patients traités par antibiotiques que pour ceux qui n'en recevaient pas, les antibiotiques étant connus pour modifier la composition du microbiote intestinal (89) (90).

Si la FDA a autorisé l'ipilimumab et le nivolumab en traitement adjuvant de certains mélanomes, les immunothérapies spécifiques restent prescrites en France à des stades avancés des cancers, et leur développement clinique majoritaire à ces stades de la maladie. La durée et la fréquence optimales des traitements restent aussi à définir. Certains essais cliniques en cours évaluent déjà ces aspects. Seul le RCP d'AMM de l'ipilimumab définit une durée de traitement : le Yervoy® se reçoit « une fois toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses ». Pour les autres thérapies, elles peuvent être potentiellement administrées au long court, selon l'évolution de la maladie et la tolérance du traitement.

Les CAR-T

L'enregistrement de deux types de cellules CAR-T aux États Unis, fondé sur des essais de phases II en ouvert non comparatifs, est encore récent. Au vu des taux de réponse très prometteurs, l'arrivée des cellules CAR-T sur le marché européen est très attendue. Cependant, beaucoup de questions persistent encore autour de ces produits innovants et dont le prix risque d'être très élevé (475 000 \$ aux États-Unis pour le Kymriah® et 373 000 \$ pour le Yescarta®), notamment en termes de population cible et de place dans la stratégie thérapeutique.

Le nombre important et la variété des cibles visées par les cellules CAR-T dans les essais cliniques en cours mettent en évidence la diversité et la complexité des produits qui pourront être disponibles sur le marché à l'avenir. On note déjà des évolutions considérables entre les deux CAR-T autologues qui viennent d'être approuvés aux États-Unis, et les nouvelles générations en cours de développement présentant des améliorations de la structure en vue d'amplifier l'effet.

L'arrivée des cellules CAR-T universelles, produits à partir de lymphocytes T d'un donneur, constitue une autre approche tout aussi prometteuse. De plus, l'efficacité des cellules CAR-T a été démontrée principalement dans des cancers hématologiques; mais plusieurs études sont déjà en cours pour évaluer une potentielle efficacité dans le traitement de tumeurs solides.

40 % des essais cliniques concernant les CAR-T sont réalisés en pédiatrie Par ailleurs, il est important de noter le large développement clinique des cellules CAR-T en pédiatrie : presque 40 % des essais cliniques concernant les CAR-T sont réalisés en pédiatrie. Au contraire, pour les inhibiteurs de points de contrôle, moins de 5 % des essais cliniques concernent la population pédiatrique.

5.2. Enjeux de bon usage

Enjeux en termes de stratégies thérapeutiques des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité

Le développement des immunothérapies spécifiques dans de nombreuses indications a bouleversé les stratégies thérapeutiques de traitement de certains cancers, notamment le mélanome avancé ou le cancer bronchique non à petites cellules.

Ces nouvelles stratégies ont des conséquences sur les pratiques cliniques. En effet, elles nécessitent de s'adapter en permanence à l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules (nouveau médicament ou extensions d'indication) et aux évolutions des recommandations de bonnes pratiques qui peuvent en découler.

Néanmoins, la place des immunothérapies spécifiques par rapport aux autres traitements (thérapies ciblées, chimiothérapies conventionnelles) reste encore parfois à préciser, en l'absence d'essais cliniques les comparant. À titre d'exemple, dans le traitement du mélanome avancé non résécable ou métastatique :

- Ia place des anti-PD-1 en première ligne par rapport aux thérapies ciblées anti-BRAF/anti-MEK chez les patients porteurs d'une tumeur BRAF mutée nécessite d'être précisée ;
- Ia place de l'association nivolumab/ipilimumab en première ligne de traitement du mélanome non résécable ou métastatique, première autorisation de mise sur marché octroyée pour l'association de deux immunothérapies, pose la question des populations de patients réellement éligibles à une telle bithérapie, au regard des données d'efficacité notamment d'une étude de phase III qui a montré une supériorité de cette bithérapie anti-PD-1/anti-CTLA-4 en termes de survie sans progression et survie globale versus ipilimumab (analyse principale), et versus nivolumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (analyse descriptive), au prix d'une toxicité majorée.

À cet égard, une fiche de Bon Usage du Médicament (fiche BUM) a été élaborée par l'INCa afin de préciser les stratégies de traitement de première et deuxième ligne en fonction du statut mutationnel BRAF-V600, en lien avec la mise à jour des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) de la Société française de dermatologie labellisées par l'Institut intitulées Traitements des patients adultes atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. En parallèle, la HAS a

également précisé dans les avis de la Commission de la transparence les populations de patients atteints d'un mélanome avancé qui, au regard notamment des données d'efficacité et de tolérance disponibles, sont éligibles à une prise en charge par la solidarité nationale.

De plus, la question des posologies optimales (dose administrée et durée de traitement) des immunothérapies spécifiques pour chaque localisation de cancer reste également en suspens eu égard aux données actuelles. En effet, si l'AMM de l'ipilimumab préconise quatre administrations dans le mélanome, les AMM des anti-PD-1 et des anti-PD-L1 recommandent une administration « jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable » tant dans les tumeurs solides que les hémopathies malignes. De plus, selon le médicament et l'indication concernée, la dose administrée peut être fixe ou calculée en fonction du poids du patient. Les investigations relatives au maintien du bénéfice clinique, après un nombre défini d'administrations et selon d'autres schémas posologiques, doivent ainsi être poursuivies.

Par ailleurs, des associations d'immunothérapies à d'autres types d'approches (chimiothérapies ou vaccins thérapeutiques) sont actuellement à l'étude et nécessiteront, à l'avenir, une vigilance particulière concernant leur position dans la stratégie thérapeutique.

Dans un souci de suivi de l'efficacité des immunothérapies spécifiques après l'octroi de leur AMM, des études cliniques spécifiques dites études d'efficacité post-autorisation (PAES) peuvent être exigées par l'EMA; elles contraignent les titulaires d'AMM à poursuivre les études cliniques ou en mener de nouvelles dans certaines indications. Leur objectif est en premier lieu « confirmatoire », afin de compléter et étayer les résultats observés dans les études pivotales, mais elles peuvent aussi contribuer, de par leur méthodologie, à affiner les stratégies thérapeutiques (sélection et stratification des patients, choix des comparateurs...).

À titre d'exemple, l'atezolizumab (anti-PD-L1) a obtenu une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine. La principale étude pivotale (IMvigor211, phase III randomisée en ouvert) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (vinflunine, docetaxel ou paclitaxel) essentiellement chez des patients en échec d'un traitement à base de platine. Aussi, afin de préciser les données et les stratégies thérapeutiques, le titulaire de l'AMM a été contraint par l'EMA de mener l'étude IMvigor130 afin d'évaluer l'efficacité de l'atezolizumab en monothérapie versus atezolizumab plus carboplatine/gemcitabine versus placebo plus cisplatine/gemcitabine chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui sont inéligibles et éligibles au cisplatine.

Enfin, l'identification de biomarqueurs pouvant prédire l'efficacité des immunothérapies spécifiques est un autre enjeu majeur de recherche (voir partie 5.3). En pratique courante, la faisabilité et le déploiement de ces tests sur le territoire national a un impact sur le choix de l'immunothérapie et donc potentiellement sur les stratégies thérapeutiques, notamment lorsque la prescription est conditionnée dans les AMM par la réalisation de tels tests.

Pour les anti-PD-1, il n'existe pas de consensus concernant la valeur prédictive de réponse du marqueur PD-L1. Des études avec un schéma approprié n'ont pas été réalisées pour l'établir. Dans le cancer bronchique non à petites cellules, compte-tenu des critères d'inclusion des études prévoyant la sélection des patients en fonction d'un seuil d'expression PD-L1, l'usage du pembrolizumab est restreint, en deuxième ligne aux tumeurs exprimant PD-L1 à plus de 1 %, et en première ligne aux tumeurs l'exprimant à plus de 50 %. Aucune restriction particulière n'est appliquée avec le nivolumab (pas de seuil de PD-L1 requis pour être inclus dans les études cliniques).

Le défi principal est donc de déterminer au mieux les populations cibles et les séquences de traitement entre les différentes options médicales ou non médicales disponibles, afin d'affiner les stratégies thérapeutiques. L'objectif serait à terme d'orienter davantage les décisions thérapeutiques selon les caractéristiques du patient pour tendre vers une médecine plus personnalisée (« le bon médicament au bon patient au bon moment »).

• Enjeux de sécurité d'emploi à court, moyen et long terme des inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité

L'arrivée de ces nouvelles thérapies a pour conséquence un changement de paradigme concernant la gestion des effets indésirables spécifiques (EIS). Ceux-ci, essentiellement d'origine immunologique, potentiellement graves et parfois imprévisibles, peuvent survenir dès l'instauration de l'immunothérapie et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Ils nécessitent des mesures de prévention, de suivi et de gestion différentes des traitements classiques. Par exemple, le traitement d'une diarrhée ou d'un rash cutané d'origine immunologique nécessite, non pas la prescription d'un traitement symptomatique, mais l'administration d'une corticothérapie Pour tout effet indésirable d'origine immunologique, des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens doivent être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

En raison de cette spécificité immunologique et du spectre très large des effets indésirables susceptibles de survenir avec ces médicaments, l'implication de spécialistes d'organe dans leur prévention et leur gestion, en lien étroit avec les oncologues ou les hématologues, devient indispensable.

Si les pathologies cutanées, les colites et les dysfonctionnements endocriniens (insuffisance antéhypophysaire, dysthyroïdie, diabète) ont été largement détaillés dans les essais cliniques et les premières AMM, les toxicités cardiaques ont été plus décrites à l'occasion post-commercialisation récemment du suivi immunothérapies spécifiques. Notamment, la description de cas de myocardites à conduit à l'ajout d'une mise en garde et de préconisations d'adaptation de posologie dans les RCP des AMM des molécules concernées. Certaines toxicités ne seront connues qu'à plus long terme.

Au-delà des effets survenant dans les semaines suivant l'instauration du traitement, on note l'apparition d'ElS jusqu'à plusieurs mois au décours du traitement. De plus, si la plupart de ces EIS peuvent être résolus par l'administration d'un traitement approprié et/ou une suspension/arrêt de traitement, certains peuvent perdurer (cela peut être le cas du diabète lorsque les atteintes pancréatiques entraînent une insulino-dépendance à vie).

Ces effets indésirables relèvent ainsi le plus souvent d'un avis spécialisé, voire d'une prise en soins par des professionnels référents des organes touchés en tenant compte des spécificités propres à chaque patient.

À l'échelle européenne, les AMM des immunothérapies spécifiques non pas été assorties de l'obligation de réaliser des études de toxicité post-autorisation (PASS) ³ dans le but de confirmer leur profil de sécurité ou de mettre en évidence de nouvelles toxicités lors d'un suivi à plus long cours de ces traitements. Aussi, au regard du profil de sécurité des inhibiteurs de point de contrôle et des mesures de réduction des risques mises en place (information spécifique des professionnels de santé et des patients), peut-on s'interroger sur l'absence de ce dispositif en complément de la pharmacovigilance de routine.

Au niveau national, la connaissance exhaustive de ces effets indésirables passe par une centralisation des données *via* le système de pharmacovigilance classique. En complément, l'ANSM a ouvert un suivi national de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des anti-PD-1, mené par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille et de Caen. Les données sont analysées à partir de la base nationale de pharmacovigilance, alimentée par les déclarations faites par les professionnels de santé et les patients, des cas rapportés par les laboratoires et d'une revue de la littérature. Cette actualisation régulière des connaissances permet de mettre à jour les RCP des AMM des immunothérapies sur le marché et de garantir ainsi une meilleure connaissance sur ces thérapies.

En outre, la mise sur le marché de toutes les immunothérapies spécifiques (anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4) fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) qui s'accompagne de Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR) permettant d'alerter les professionnels de santé, tant hospitaliers (qui sont les prescripteurs de ces thérapies) que de ville, et les patients sur les effets indésirables d'origine immunologique susceptibles de survenir lors d'un traitement par une immunothérapie spécifique. Il se traduit notamment par l'élaboration de matériels d'éducation avec :

-) pour les professionnels de santé : des guides de prise en charge des effets indésirables ;
- > pour les patients une brochure et une carte d'alerte permettant d'assurer un lien ville-hôpital et la diffusion des principales informations de sécurité auprès des divers professionnels impliqués dans le parcours du patient.

Par ailleurs, l'INCa est en train d'élaborer des recommandations relatives à la prévention, au suivi et à la gestion des effets indésirables des immunothérapies spécifiques (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4).

Enjeux liés au suivi « en vie réelle » des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité

De par le nombre limité de patients inclus dans les études cliniques et la rapidité de déploiement de ces traitements (notamment lorsque les AMM sont octroyées en se fondant sur des essais de phases précoces), l'actuel défi réside dans la constitution

118 | Institut national du cancer – Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers

Une étude PASS est une étude menée après l'octroi d'une AMM dans le but d'obtenir des données de sécurité supplémentaires ou pour évaluer l'efficacité des mesures de réduction des risques mises en place (91).

d'un socle solide de connaissances sur l'efficacité et les toxicités à plus ou moins long terme. Cela implique le recueil de données les plus pertinentes et exhaustives possibles sur l'utilisation faite en routine de ces molécules.

Le rapport du Pr Bernard Bégaud et de Dominique Polton publié fin 2017 (92), intitulé « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé – L'exemple du médicament », souligne l'importance du suivi en vie réelle, établissant qu'il « peut répondre à de multiples usages : surveillance des modalités d'utilisation des produits et des prescriptions hors référentiels, confirmation d'efficacité, décisions de financement/remboursement en fonction de l'indication ou des résultats ».

Les principales sources de données de vie réelle citées par les auteurs sont multiples et peuvent provenir :

- de bases médico-administratives, comme le SNIIR-AM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) ou le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI);
- de cohortes de patients (groupe de sujets aux caractéristiques communes, qui sont suivis individuellement de manière prospective);
- de registres (recueil continu et exhaustif de données, dans une population géographiquement définie);
- d'études observationnelles ;
- de données issues de la production de soin ou émanant des patients.

Par exemple, ont été mis en place en France :

- Des registres nationaux consacrés aux tumeurs solides et aux hémopathies malignes de l'enfant, qui colligent des données pour chaque enfant atteint de cancer en France.
- La cohorte cancer pilotée par l'INCa s'appuie, quant à elle, sur la base SNIIR-AM couplée au PMSI et porte sur l'ensemble des patients atteints de cancer en France et permet leur suivi pendant vingt-cinq ans après l'inclusion.
- Des bases de données clinico-biologiques telles que MELBASE et UroCCR qui sont des supports de recueil et de gestion de données relatives à des individus, patients et/ou de sujets impliqués dans des protocoles de recherche. Les données associent des informations cliniques, des informations biologiques obtenues par la réalisation d'analyses sur des échantillons biologiques issus de prélèvements, des informations épidémiologiques et des renseignements administratifs recueillis dans le cadre d'enquêtes ou de questionnaires (93).

Des initiatives régionales existent par ailleurs (registres, études observationnelles...), notamment au sein des réseaux régionaux de cancérologie (RRC) en lien avec les OMEDITS. En outre, concernant les anti-PD-1, divers travaux ont été initiés dans le but de mener un suivi en vie réelle de ces molécules :

Une approche par pathologie a été mise en place par le Consortium de Pharmaco-Épidémiologie des Produits de Santé (PEPS) financé par l'ANSM, avec notamment des études pharmaco-épidémiologiques consacrées au mélanome pilotées par le CHU de Rennes. La plateforme mise en place exploite notamment les données du SNIIR-AM et deux sources externes : la cohorte nationale RIC-mel alimentée par les cas de mélanomes tous stades confondus discutés en réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), ainsi que la cohorte nationale MELBASE, financée par l'INCa, qui collige, depuis fin 2013, des données clinico-biologiques de patients atteints de mélanome stade III inopérable ou stade IV provenant de 26 centres français. La cohorte Melbase a déjà permis de publier des données d'utilisation en vie réelle des anti-CTLA-4 et des anti-PD-1.

- Ce programme a permis le développement de trois études en vie réelle : BIG-MEL 1, qui décrit l'utilisation des thérapies ciblées et de l'immunothérapie dans le mélanome au stade avancé, BIG-MEL 2 qui évalue la survie des patients avec un mélanome avancé et BIG-MEL 3, étude relative à la sécurité d'emploi des nouveaux traitements du mélanome.
- Une approche par molécule est également pilotée par l'INCa en lien avec l'ANSM, la HAS et la CNAM, dont l'objectif est d'exploiter un certain nombre d'informations issues de la Cohorte cancer, notamment le nombre de personnes traitées chaque année, l'indication et la durée de traitement, pour le pembrolizumab et le nivolumab.
- Le défi majeur est de réaliser un suivi le plus exhaustif possible des patients traités par les immunothérapies spécifiques, en élargissant les travaux initiés pour les anti-PD-1, à l'ensemble des immunothérapies spécifiques.

Importance du renforcement du lien ville-hôpital pour favoriser le bon usage des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité

Le renforcement de la coordination ville-hôpital est une des priorités du plan Cancer 2014-2019.

S'ils ne sont pas prescripteurs de ces traitements, les professionnels de santé de ville (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier, biologiste...) ont néanmoins un rôle majeur dans la surveillance et la prévention des effets indésirables des immunothérapies.

Des outils ont été mis en place pour favoriser la coordination entre les acteurs de santé concernés, par exemple :

- Ia carte Patient du Plan de gestion des risques (PGR);
- Ia lettre de liaison ville-hôpital, mise en place par la Loi de modernisation du système de santé (LMSS) de janvier 2016 (94) et appliquée depuis janvier 2017 : elle regroupe les informations essentielles sur l'hospitalisation du patient et permet au médecin traitant d'en être informé;
- de même, il apparaît indispensable que le médecin traitant ait accès aux comptes rendus des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). C'est d'ailleurs un des souhaits exprimés dans le rapport sur les données de vie réelle citée dans le paragraphe précédent (92) (100 % des médecins traitants doivent pouvoir accéder à ces documents depuis le 31 décembre 2017).

Ces documents ont un rôle majeur dans le parcours de soins du patient car ils permettent la traçabilité de la proposition thérapeutique faite en équipe.

Tous les acteurs de santé devraient être formés pour la prise en soins d'un patient sous immunothérapie. Le partage d'informations entre tous les professionnels hospitaliers et de ville participe à la qualité des soins (suivi d'efficacité et de tolérance), en particulier en ce qui concerne la détection et le suivi des effets indésirables.

Pour cela, l'INCa a publié des recommandations par classe médicamenteuse, déclinées en fiches par molécules, sur les effets indésirables propres aux thérapies orales (95) à destination notamment des professionnels de santé de ville (95). Des recommandations sur les effets indésirables des immunothérapies seront également déclinées en fiches par médicament. Leur diffusion auprès des médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers contribue à cette transmission des informations entre spécialistes hospitaliers et professionnels de ville.

Ces enjeux impliquent une réorganisation des pratiques et l'acquisition pour certains professionnels de nouvelles fonctions, pour permettre une meilleure coordination entre les spécialistes impliqués (cf. chapitre 5.4).

Enjeux de bon usage spécifiques aux cellules CAR-T

Outre la question cruciale des compétences des professionnels de santé impliqués dans l'utilisation des cellules CAR-T (cf. le chapitre « Enjeux organisationnels »), des enjeux de bon usage spécifiques à ces médicaments sont à prévoir, compte tenu de leurs particularités (essentiellement liées à leur nature individualisée).

Ces médicaments, disposant du statut d'organismes génétiquement modifiés, imposent un suivi à long terme des patients traités pour appréhender leur profil de sécurité d'emploi à long terme et ainsi en maîtriser les risques.

Ils se distinguent également de la plupart des anticancéreux par leur modalité d'administration : le schéma posologique repose en principe sur une administration unique (la réinjection des cellules CAR-T n'étant pas validée par les AMM américaines (6) (7)) et l'administration préalable d'une chimiothérapie lymphodéplétive permettant l'expansion des cellules CAR-T.

À ceci s'ajoutent des enjeux de bon usage partagés par les médicaments anticancéreux innovants de rupture et en particulier :

- Des enjeux de stratégie thérapeutique : afin de définir les profils de patients éligibles et le positionnement des cellules CAR-T par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes en particulier la greffe de cellules-souches hématopoïétiques. À cet égard, rappelons que les données sous-tendant les AMM américaines sont non comparatives, rendant l'établissement de stratégies thérapeutiques difficile.
- Des enjeux de sécurité d'emploi pour assurer une prévention, un suivi et une gestion des effets indésirables optimaux de ces médicaments. Ceci implique que les professionnels soient correctement formés à leur utilisation et puissent suivre et gérer l'apparition des effets indésirables (voir aussi le chapitre 5.4 « Enjeux organisationnels », évoquant la question de la compétence des centres utilisant les cellules CAR-T). En particulier, les patients pourront expérimenter un syndrome de relargage des cytokines dont la gestion peut requérir la prescription de tocilizumab (usage hors AMM en Europe au regard des indications à ce jour validées) et leur admission en service de réanimation (voir aussi le chapitre 2.4 « Effets indésirables »).
- Des enjeux de suivi en vie réelle : s'agissant de médicaments de rupture, la question de la mise en place d'un registre de suivi exhaustif des patients se pose à l'échelle européenne ou nationale. Un tel registre permettrait de suivre les pratiques cliniques (profils de patients traités, place de la réinjection notamment), et d'obtenir des données en vie réelle d'efficacité et de sécurité. La mise en place

d'un tel registre serait également à considérer si le mode de financement de ces médicaments repose sur le modèle de contrat de performance tel que pratiqué aux États-Unis. Un groupe de travail piloté par l'EMA a déjà été mis en place pour définir les informations importantes à collecter ainsi que pour aborder les problématiques liées à ces registres (96). Au total, les cellules CAR-T sont associées à de nombreux enjeux de bon usage, pour certains communs avec les médicaments anticancéreux innovants dont on présage qu'ils bouleverseront les pratiques cliniques, et pour d'autres spécifiques en lien avec la nature même des cellules CAR-T.

Les enjeux financiers, majeurs, sont abordés dans un chapitre ultérieur. Ils auront bien sûr un impact sur le bon usage et sur l'usage lui-même des cellules CAR-T.

Ces enjeux devront être explorés pour préparer la mise sur le marché de ces médicaments en France, cette dernière étant attendue pour l'année 2018. La bonne appréhension de ces enjeux sera garante de la sécurité des patients traités, mais également de la réussite de ces traitements auxquels sont associés des espoirs de guérison.

5.3. Enjeux concernant les biomarqueurs associés aux inhibiteurs de points de contrôle

La mise en évidence de biomarqueurs prédisant l'efficacité ou la toxicité des inhibiteurs de points de contrôle est un enjeu de recherche fondamental. En effet, un des problèmes majeurs identifié avec les immunothérapies spécifiques est la grande variabilité interindividuelle de réponse au traitement. Certains patients répondent très bien, mais, pour d'autres, l'effet n'est pas toujours à la hauteur des attentes, et des toxicités sévères peuvent apparaître dans certains cas. Il est donc important d'identifier les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse afin de pouvoir proposer l'option de traitement la plus adaptée pour chaque patient. À ce jour, un certain nombre de biomarqueurs potentiels ont été identifiés, mais leur pertinence en pratique clinique et leur degré de validation sont très variables.

Plusieurs essais cliniques ont mis en avant le fait que le taux de réponse des patients dont la tumeur exprimait PD-L1 était supérieur à celui des patients dont la tumeur n'exprimait pas ce marqueur. L'expression de PD-L1, déterminée par immunohistochimie, permet ainsi d'identifier une sous-population qui répondrait mieux au traitement. Certaines indications sont maintenant conditionnées par la mesure de l'expression de PD-L1 au préalable : ainsi, le pembrolizumab est indiqué dans l'Union européenne « en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK » (AMM de Keytruda®).

Dans d'autres cas, l'expression de PD-L1 permet d'identifier une population plus à risque chez qui une bithérapie pourrait être envisagée plutôt qu'une monothérapie. Par rapport au nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale a été établie pour l'association du nivolumab à l'ipilimumab chez les patients présentant une expression tumorale faible de PD-L1. Le titulaire d'AMM est cependant tenu de poursuivre les investigations concernant les biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique, notamment PD-L1, afin de confirmer ces données en vie réelle.

De plus, les méthodes utilisées pour l'évaluation de l'expression de PD-L1 restent très hétérogènes, de par la diversité des anticorps et des méthodes d'évaluation notamment. L'ampleur de la variabilité d'expression intra-tumorale et la labilité d'expression dans le temps pour ce marqueur rendent difficile la validation du seuil de positivité pour considérer si un patient est éligible à une immunothérapie ou non.

Au-delà de l'expression de PD-L1 en routine clinique, un travail important d'identification de nouveaux biomarqueurs et de validation des biomarqueurs émergents de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle reste à mener. En mai 2017, la FDA a accordé une AMM pour le pembrolizumab (97) dans le traitement de cancers chez des patients porteur d'une anomalie des gènes de réparation de l'ADN (dMMR), ou présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), quelle que soit la localisation de la tumeur. C'est la première fois qu'une agence attribue une AMM en fonction de la présence d'un biomarqueur commun, plutôt qu'en fonction de la localisation de la tumeur d'origine, ce qui témoigne d'une nouvelle façon de concevoir les indications thérapeutiques d'un médicament.

Il est par ailleurs indispensable d'anticiper le transfert en routine clinique des nouveaux biomarqueurs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle, une fois qu'ils auront été validés en recherche translationnelle. Cela doit passer par une collaboration étroite en amont entre les équipes de chercheurs développant et validant ces biomarqueurs et les plateformes de génétique moléculaire. Ainsi, l'organisation actuelle des plateformes de génétique moléculaire devra évoluer afin d'intégrer, comme cela a déjà été fait pour la génétique constitutionnelle, les biomarqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle. Cela implique de rassembler les expertises nécessaires, d'implémenter de nouvelles techniques en routine clinique, d'adapter les circuits des prélèvements et des résultats et de mettre en place les conditions relatives à l'assurance qualité. La coopération et/ou l'intégration des équipes de pathologistes au sein des plateformes devront aussi se renforcer.

5.4. Enjeux organisationnels

Enjeux liés à l'augmentation du flux de patients sous inhibiteurs de points de contrôle

En venant renforcer l'arsenal thérapeutique actuel, les inhibiteurs de points de contrôle offrent la possibilité de nouvelles lignes de traitement, décalant ainsi potentiellement dans le temps le recours aux soins palliatifs. Ces traitements sont le plus souvent administrés en hôpitaux de jour, sous surveillance adéquate, et nécessitent du temps médical et un infirmier dédié.

Face à la constante augmentation de la file active (multiplication des indications thérapeutiques, allongement de la durée de traitement et pour une part notable de patients de la durée de vie, forte demande de la part des cliniciens), les personnels hospitaliers vont devoir s'adapter aux contraintes logistiques qui en découlent.

• Enjeux liés au circuit du médicament

À l'instar de l'augmentation attendue de la file active de patients et des prescriptions d'inhibiteurs de points de contrôle, le nombre de préparations d'anticancéreux injectables, dont les immunothérapies, est également croissant.

La préparation des médicaments anticancéreux est réalisée dans des établissements de soins ayant reçu une autorisation délivrée par leur Agence régionale de santé (ARS), pour traiter des patients atteints de cancer.

Cette activité de préparation est soumise à autorisation, centralisée et placée sous la responsabilité du pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur ainsi que de ses adjoints et collaborateurs (98). Les unités pharmaceutiques de préparation centralisée des anticancéreux font l'objet d'inspections et de vérification de leur conformité (locaux, équipement, personnel, circuits) avec la réglementation en vigueur, notamment la gestion des risques liés à l'environnement et à la protection des personnes, et avec les Bonnes pratiques de préparation (BPP) (99) émises par l'ANSM. Ces textes opposables ont été précisés en France par les recommandations de la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) (100).

Les BPP et les recommandations de la SFPO prévoient pour les médicaments anticancéreux de natures différentes, de mettre en place des mesures techniques et organisationnelles limitant la contamination croisée et basées sur la séparation dans le temps. Ainsi, en pratique, la préparation des cytotoxiques (chimiothérapies conventionnelles) et celle des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (médicaments biologiques) sont séparées dans le temps avec un nettoyage des postes de travail (isolateurs ou hottes) entre les deux types de préparation. Certains centres ont quant à eux, opté pour une préparation dans des postes de travail (isolateurs ou hottes à flux d'air laminaire vertical) séparés et dédiés à chaque type d'anticancéreux.

Le circuit du médicament des immunothérapies spécifiques suit en pratique le même circuit de validation et de préparation que les anticancéreux conventionnels (cytotoxiques), dont les grandes étapes sont :

- prescription médicale et « Ok chimio » (médecin spécialiste) ;
- > validation de la prescription et « OK préparation » (pharmacien hospitalier) ;

- > préparation magistrale éventuellement anticipée ou préparation hospitalière conformément aux BPP (préparateur sous contrôle pharmaceutique);
- contrôle, libération et délivrance de la préparation (pharmacien hospitalier) ;
- acheminement/conservation dans l'unité de soin (agent/infirmier);
- administration au patient (infirmier) avec une obligation de traçabilité.

Tout l'enjeu actuel est d'optimiser le circuit du médicament afin de faire face à l'augmentation du nombre de préparations. Plusieurs réflexions ont été engagées sur ce sujet, mais les changements organisationnels envisageables sont pour l'heure limités, eu égard à la réglementation en vigueur.

Enjeux liés à la coordination ville-hôpital

Comme pointés dans la partie 5.2 de ce rapport, relative aux enjeux de bon usage liés au suivi des effets indésirables, la coordination ville-hôpital et les échanges d'informations entre l'ensemble des professionnels impliqués dans le parcours de soins des patients traités par inhibiteur de points de contrôle de l'immunité, sont essentiels à l'amélioration de la qualité et de la continuité des soins.

Dans le cas des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité, la multiplicité des professionnels de santé (oncologues, radiologues, équipes des hôpitaux de jour, médecin traitant, pharmaciens, infirmier(e)s, biologistes, spécialistes d'organes et éventuellement services d'urgence pour la gestion des effets indésirables...) et la nécessité d'une surveillance renforcée au long cours des patients complexifient la coordination et la continuité des soins.

Il est donc crucial de prendre en compte ces spécificités dans les dispositifs actuellement déployés, en vue d'une prise en soins personnalisée pendant et au décours de la phase de traitement : dispositif d'annonce, dossier communicant de cancérologie (DCC), fiches de réunions de concertations pluridisciplinaires, conciliation des traitements médicamenteux et bilan de médication dont la méthodologie a été précisée par la Société française de pharmacie clinique (SFPC), programme personnalisé de soins (PPS), afin d'optimiser le partage d'information et le suivi des patients.

• Enjeux liés à l'usage des inhibiteurs de points de contrôle dans des populations spécifiques : cas de l'oncogériatrie

Les prescriptions des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité touchent une population de plus en plus âgée (âge moyen au diagnostic > 65 ans pour le cancer du poumon, 70 ans pour le cancer de la vessie par exemple). Le sujet âgé possède des spécificités différentes de celles de l'adulte jeune, en termes de profil immunitaire notamment. L'immunosénescence qui le caractérise, accompagnée des perturbations pharmacocinétiques et des comorbidités associées, en fait des patients plus fragiles. Ces différences peuvent impacter la réponse au traitement et générer des effets indésirables non relatés dans les essais cliniques, où la population âgée est trop peu représentée.

La nécessité de réaliser un dépistage de la fragilité gériatrique, associé à une révision des thérapeutiques par une équipe pluridisciplinaire médico-pharmaceutique, est entrée dans les pratiques cliniques. Par exemple, celui-ci est un pré-requis à toute prescription d'un inhibiteur de point de contrôle de l'immunité pour le traitement du mélanome avancé chez un patient âgé, selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques de la Société française de dermatologie relatives aux mélanomes cutanés de stade III inopérable ou de stade IV, mises à jour en décembre 2017 et labélisées par l'INCa (69).

Enjeux organisationnels spécifiques aux cellules CAR-T

L'arrivée des cellules CAR-T sur le marché fait émerger de nouveaux enjeux, en particulier organisationnels, en raison de leur nature même reposant sur le prélèvement et la modification des lymphocytes T du patient (production personnalisée d'un médicament issu du vivant et modifié génétiquement).

Ils se distinguent des autres médicaments anticancéreux par leurs modalités de production. Ces dernières nécessitent des compétences particulières au sein des centres hospitaliers dans lesquels ils sont manipulés. La figure 2, présentée en début de document, montre que de nombreux services hospitaliers sont impliqués, et ce à tous les stades de la chaîne de préparation et d'utilisation du produit : le service clinique d'hématologie, le service d'aphérèse, l'unité de thérapie cellulaire, la pharmacie à usage intérieur et le service de réanimation le cas échéant. Après la collecte des cellules mononucléées du patient par le service d'aphérèse puis la gestion du prélèvement par l'unité de thérapie cellulaire qui va assurer les contrôles de qualité et la cryopréservation des cellules, les lymphocytes T du patient sont envoyés sur une plateforme de production industrielle au sein de laquelle ils seront modifiés génétiquement. Cette étape leur confère le statut de médicament. Le médicament est ensuite renvoyé dans les structures hospitalières sous forme cryopréservée. Les cellules CAR-T sont dès lors gérées par la PUI et suivent un circuit sous responsabilité pharmaceutique, de l'approvisionnement à la dispensation aux services cliniques : la réception, la décongélation et la dispensation sont sous la responsabilité du pharmacien de la PUI avant que le médicament ne soit finalement administré au patient. L'ensemble de ces étapes nécessite la collaboration étroite des différents services et acteurs pour assurer une sécurisation du circuit des cellules CAR-T.

De plus, en raison de cette production individualisée, un délai pendant lequel le patient sera en attente de son traitement par cellules CAR-T est à prévoir, essentiellement en raison de l'attente d'une place de production, du temps d'acheminement du produit d'aphérèse et du CAR-T, du délai peu compressible de production (10-15 jours) et de celui du contrôle qualité.

Eu égard aux spécificités de ces médicaments (médicaments de thérapie cellulaire) se pose la question des centres qui auront les compétences requises ainsi pour traiter les malades.

5.5. Enjeux économiques

En France, une augmentation globale des dépenses de santé liées aux médicaments contre le cancer est observée. En 2016, le montant total des dépenses liées à la liste en sus des établissements des secteurs privé et public confondus a représenté 2,97 milliards d'euros, dont 56,4 % sont pour les médicaments anticancéreux. Parmi les 237 197 personnes qui ont reçu une molécule de la liste en sus en 2016, 60 %, soit 141 983 patients, ont reçu un médicament anticancéreux (101). Cette tendance forte s'explique, au-delà de la hausse du nombre de patients à traiter et des progrès liés à la détection, au diagnostic et au traitement des cancers, par la multiplication des innovations thérapeutiques et leur prix conséquent.

Le prix des nouveaux médicaments anticancéreux, et plus particulièrement des immunothérapies spécifiques, est un sujet d'inquiétude (101) et pourrait menacer l'accès aux soins pour tous. Leur impact budgétaire prévisible est même susceptible d'interroger la capacité des systèmes de protection sociale français à maintenir un accès à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

Evolution des dépenses : **120** millions d'euros en 2015 + **de 340** millions d'euros en 2016

L'évolution des dépenses associées immunothérapies spécifiques est en effet très rapide: en miroir de l'augmentation du nombre d'indications thérapeutiques autorisées pour les inhibiteurs de points de contrôle, les dépenses associées à ipilimumab,

nivolumab et pembrolizumab ont plus que doublé en un an, passant de 120 millions d'euros en 2015 à plus 340 millions d'euros en 2016 (données ATIH).

En outre, les modalités de prescription des anti-PD-1, notamment jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, pourraient avoir un impact significatif sur les dépenses si des répondeurs au long cours étaient observés.

Pour ce type de médicament impactant de manière significative les dépenses de l'Assurance maladie, la conduite d'études médico-économiques constitue un enjeu majeur.

Aujourd'hui, dans l'Union européenne, les anti-PD-1 et les anti-PD-L1 sont pour la plupart prescrits en monothérapie, à l'exception du nivolumab pouvant être associé à l'ipilimumab dans les mélanomes avancés. Les nombreux essais cliniques testant des combinaisons d'immunothérapies spécifiques entre elles ou avec notamment des thérapies ciblées font craindre un impact potentiel fort de ces associations sur les dépenses.

Pour l'instant, les AMM européennes des immunothérapies spécifiques restreignent leur prescription à des stades avancés des cancers. Cependant, la FDA a déjà autorisé l'ipilimumab en traitement adjuvant du mélanome, et plusieurs essais cliniques évaluent actuellement les immunothérapies spécifiques en adjuvant de certains cancers. Il n'est donc pas impossible que l'usage des immunothérapies spécifiques s'élargisse à des stades plus précoces de certains cancers, ce qui constituerait une avancée majeure par un espoir de traitement plus durable, voire de guérison, mais pouvant également être source d'augmentation des dépenses à un niveau tel que la soutenabilité pour l'Assurance maladie pourrait s'en trouver menacée.

L'arrivée des cellules CAR-T sur le marché américain et à court terme dans l'Union européenne fait émerger de nouvelles et nombreuses questions quant au coût réel d'un tel traitement, eu égard au circuit complexe du médicament issu d'une production individualisée à partir des lymphocytes des patients et au parcours qui en découle.

Aux États-Unis, où le prix affiché pour l'injection du tisagenlecleucel est de 475 000 \$ et pour l'axicabtagene ciloleucel de 373 000 \$, ces médicaments font l'objet de « contrats de performances » avec pour critère d'évaluation la réponse au traitement. La France s'interroge sur la pertinence et la faisabilité de tels contrats dont la réussite est conditionnée au renseignement de registres exhaustifs, au bon choix du critère de performance et à l'interprétation partagée des résultats.

La question relative à la codification et à la prise en charge des actes liés à la prescription des CAR -T devra également être posée.

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont déjà bouleversé certaines stratégies thérapeutiques établies, en particulier dans les cancers de la peau, du poumon et du rein. Les cellules CAR-T sont porteuses d'espoir de guérison dans certaines hémopathies malignes au pronostic sombre et notamment en pédiatrie. Un accès équitable à ces médicaments pourrait se heurter demain à leurs impacts sur les dépenses. En septembre 2016, les ministres de la Santé du G7 (APM international, « Début de coopération internationale sur les prix des médicaments au G7 santé », 12 septembre 2016) se sont réunis pour discuter du défi posé par les prix élevés des médicaments innovants. En parallèle, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), saisie sur cette thématique, constatait en janvier 2017, dans un rapport (102): « La multiplication de médicaments très onéreux et la hausse des prix des médicaments sont à l'origine de pressions de plus en plus lourdes sur les dépenses publiques de santé, et conduisent à remettre en question les stratégies tarifaires de l'industrie pharmaceutique. Les pouvoirs publics doivent collaborer avec les industriels et les instances de réglementation pour définir une nouvelle approche de la mise au point et de l'utilisation des nouvelles technologies de santé propre à encourager l'innovation tout en favorisant l'émergence de traitements plus abordables et d'un meilleur rapport qualité-prix. ».

5.6. Enjeux éthiques, sociaux et de qualité de vie

Les enjeux éthiques et sociaux sont les plus difficiles à appréhender en raison du faible nombre de publications existantes référencées à ce sujet. Ces enjeux, souvent identifiés à l'échelle locale, ne sont pas toujours traduits et sont le plus souvent publiés dans des ouvrages scientifiques, ce qui limite leur accès. Les principaux thèmes abordés dans la littérature à ce sujet, concernent l'impact des immunothérapies spécifiques sur les variables psychosociales de la qualité de vie et du sentiment de fatigue.

Évaluer la qualité de vie de patients sous immunothérapies spécifiques représente un enjeu en soi de par la subjectivité de la mesure. Il existe de nombreux questionnaires mesurant la qualité de vie, certains génériques, d'autres spécifiques de pathologies. Toutefois, ce n'est pas parce qu'une différence statistiquement significative entre les scores de qualité de vie de deux groupes est trouvée que les individus perçoivent ce

changement. Le concept même de score porte en lui ses limites, puisqu'il restreint à la fois le périmètre des répondeurs et la profondeur de l'interprétation. L'étude de Shuk et al. (103) semble être, à ce jour, la seule à examiner la perception des personnes traitées par ipilimumab. Il en ressort que les patients considèrent généralement l'ipilimumab de manière positive, malgré le risque de toxicités et le délai de réponse thérapeutique parfois tardif.

D'un point de vue méthodologique, il est important de noter que la qualité de vie est rarement le critère principal étudié dans les études cliniques. Il s'agit en général d'un objectif secondaire, voire exploratoire. Il est donc délicat de tirer des conclusions sur la base de telles études. À ceci s'ajoute le caractère ouvert de nombreuses études évaluant les immunothérapies spécifiques, rendant hasardeuses toutes conclusions en termes de qualité de vie. De plus, le taux de complétion des questionnaires de qualité de vie dans les études est régulièrement insatisfaisant, ajoutant des incertitudes quant aux résultats observés.

À cet égard, la Commission de la transparence de la HAS ne conclut que très rarement à une amélioration de la qualité de vie des patients pour les médicaments anticancéreux.

En outre, les outils pour mesurer la qualité de vie (QLQ-C30, EQ-5D, FKSI-DRS), tout comme les seuils cliniques utilisés, n'ont pas fait l'objet d'une validation spécifique pour l'immunothérapie, qui induit pourtant des effets secondaires particuliers. En effet, ces échelles ont été validées dans les différentes localisations dans lesquelles les immunothérapies peuvent être prescrites, mais avec des chimiothérapies et non des immunothérapies. La mise en place d'études spécifiques dédiées à l'évaluation de la qualité de vie chez des patients recevant des immunothérapies, reste un réel enjeu. La diffusion d'outils de réduction du risque auprès des professionnels de santé et des patients participe, par ailleurs, à renforcer l'information véhiculée sur des thématiques clés de sécurité sanitaire sur ces médicaments.

Concernant les cellules CAR-T à venir sur le marché, les enjeux d'information des patients sont multiples et touchent en particulier au profil de sécurité de ces médicaments et à l'éventualité des échecs de production de ces thérapies. En outre, des questions relatives à la propriété du médicament pourraient être soulevées :

- De par l'origine autologue des premières cellules CAR-T, on peut se demander si le médicament est la propriété du patient à qui appartenaient les cellules prélevées, ou bien si c'est la propriété du laboratoire qui les a transformées.
- On peut aussi s'interroger sur le devenir des cellules surnuméraires. En effet, la fabrication des cellules CAR-T implique une sélection des lymphocytes qui ne constituent qu'une partie des cellules prélevées, et dans certains cas la fabrication des cellules CAR-T conduit à l'obtention d'une dose supérieure à celle requise, donc à la conservation de plusieurs poches de médicaments surnuméraires. Ces dernières doivent-elles être conservées par le fabriquant ou par la structure qui traite le patient ? Que faire de ces poches en cas de décès ou de perte de vue du patient ? Il sera important de définir les règles de destruction de ces médicaments et des cellules non transformées dans le cas où un patient ne recevrait pas le traitement, situation aujourd'hui rencontrée dans près d'un tiers des cas (43).

ANNEXE 1 : MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DES ESSAIS CLINIQUES SUR CLINICAL TRIALS

1- Recherche de toutes les molécules PD-1 et PD-L1

Date de la recherche : 21 juillet 2017

Les recherches ont été effectuées dans « Advanced search » de l'onglet « Find Studies ».

Critère de recherche : « PD1 » dans Intervention/Treatment

Résultat

- Pembrolizumab (MK-3475)
- Nivolumab (BMS-936558 et ONO-4538)
- Pidilizumab (CT-011 et MDV9300)
- PDR001
- JS-001
- TSR-042
- REGN-2810
- AMP-224 (une étude terminée)
- BGB-A317
- JNJ-63723283
- SHR-1210 (INCSHR01210 et HR-301210)
- MEDI0680
- IBI308 (quatre études pour lesquelles le recrutement n'a pas commencé)
- AGEN2034
- BCD-100
- MGA012
- PF-06801591

Critère de recherche : « PDL1 » dans Intervention/Treatment

Résultats

- Atezolizumab (MDPL3280A)
- BMS-936559 (MDX1105)
- Durvalumab (MEDI4736)
- Avelumab (MSB0010718C)
- LY3300054
- KN035
- CA-170
- FAZ053

Critère de recherche : « CTLA-4 » dans Intervention/Treatment

Résultats:

- Ipilimumab (BMS-734016 et MDX-010)
- Tremelimumab (ticilizumab et CP-675,206)
- AGEN1884

2- Recherche du nombre d'essais cliniques par phase et par classe médicamenteuse

Date de la recherche : 21 juillet 2017

Critères de recherche

- « Interventional studies » dans Study Type
- « All study » dans Study Result
- « Recruiting » « Active, not recruting » et « Enrolling by invitation » dans Status (essais cliniques actifs uniquement)
- Nom de chaque médicament trouvé dans la partie 1 dans Intervention/Treatment
- « phase 1 », « phase 2 » ou « phase 3 » dans phase

Recherche dans « Expert Search »

Les recherches ont été effectuées en sélectionnant les filtres adéquats dans « Advanced Search », puis en cliquant sur « Search », puis en cliquant sur « Advanced Search », puis en cliquant sur « Expert Search » (en haut à droite) et en modifiant l'équation avec les opérateurs « AND, OR, et NOT » pour obtenir le bon nombre d'études dans chaque phase.

Exemple pour le pembrolizumab

Recherche phase 1

EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND EXACT (Interventional) [STUDY-TYPES] AND EXACT (Pembrolizumab OR mk3475 OR mk-3475) [TREATMENT] AND EXACT (Phase 1 NOT Phase 2) [PHASE]

Recherche phase 1-2

EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND EXACT (Interventional) [STUDY-TYPES] AND EXACT (Pembrolizumab OR mk3475 OR mk-3475) [TREATMENT] AND EXACT (Phase 1 AND Phase 2) [PHASE]

Recherche phase 2

EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND EXACT (Interventional) [STUDY-TYPES] AND EXACT (Pembrolizumab OR mk3475 OR mk-3475) [TREATMENT] AND EXACT (Phase 2 NOT Phase 3 NOT Phase 1) [PHASE]

Recherche phase 2-3

EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND EXACT (Interventional) [STUDY-TYPES] AND EXACT (Pembrolizumab OR mk3475 OR mk-3475) [TREATMENT] AND EXACT (Phase 2 AND Phase 3) [PHASE]

Recherche phase 3

EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND EXACT (Interventional) [STUDY-TYPES] AND EXACT (Pembrolizumab OR mk3475 OR mk-3475) [TREATMENT] AND EXACT (Phase 3 NOT Phase 2) [PHASE]

Exemple pour les cellules CAR-T

Recherche phase 1

EXACT "Interventional" [STUDY-TYPES] AND EXACT (Phase 1 AND NOT phase 2) [PHASE] AND EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND NOT HIV [DISEASE] AND (CAR OR CART OR CAR-T OR chimeric antigen receptors) [TREATMENT]

une étude « Chairless Chair Exoskeleton. Work-physiological-biomechanical Analysis of the Lower Extremities » non comptabilisée.

Recherche phase 1-2

EXACT "Interventional" [STUDY-TYPES] AND EXACT (Phase 1 AND phase 2) [PHASE] AND EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND NOT HIV [DISEASE] AND (CAR OR CART OR CAR-T OR chimeric antigen receptors) [TREATMENT]

une étude avec le pembrolizumab non comptabilisée.

Recherche phase 2

EXACT "Interventional" [STUDY-TYPES] AND EXACT (Phase 2 AND NOT Phase 1 AND NOT Phase 3) [PHASE] AND EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND NOT HIV [DISEASE] AND (CAR OR CART OR CAR-T OR chimeric antigen receptors) [TREATMENT]

quatre études avec le carfilzomib non comptabilisées.

Recherche phase 2-3

EXACT "Interventional" [STUDY-TYPES] AND EXACT (Phase 2 AND Phase 3) [PHASE] AND EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND NOT HIV [DISEASE] AND (CAR OR CART OR CAR-T OR chimeric antigen receptors) [TREATMENT]

Recherche phase 3

EXACT "Interventional" [STUDY-TYPES] AND EXACT (Phase 3 AND NOT phase 2) [PHASE] AND EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND NOT HIV [DISEASE] AND (CAR OR CART OR CAR-T OR chimeric antigen receptors) [TREATMENT]

une étude « Cardiovascular Effects of Preferred Home-based Exercise Training in Systolic Heart Failure (HOMEX-HF-P) » non comptabilisée.

Ajout du filtre « Child (birth-17) » dans Group pour les études en pédiatrie.

Toutes les autres recherches ont été réalisées sur ce modèle.

Recherche des anti PD1 sans précision du nom de la molécule

EXACT "Interventional" [STUDY-TYPES] AND EXACT (Recruiting OR Active, not recruiting OR Enrolling by invitation) [OVERALL-STATUS] AND (PD1 AND NOT pembrolizumab AND NOT nivolumab AND NOT PDR001 AND NOT JS001 AND NOT TSR-042 AND NOT REGN-2810 AND NOT BGB-A317 AND NOT JNJ-63723283 AND NOT SHR-1210 AND NOT MEDI0680 AND NOT AGEN2034 AND NOT BCD-100 AND NOT MGA012 AND NOT PF-06801591 AND NOT cell AND NOT CT-011 AND NOT MDV9300 AND NOT ONO-4538) [TREATMENT] AND EXACT (Phase 1 OR Phase 2 OR Phase 3) [PHASE]

ANNEXE 2 : ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III ANTI-PD-1

Anti-PD-1 à l'étude	Interventions	NCT Number	Statut recrutement	Titre
Nivolumab	Drug : ONO-4538 Drug : Oxaliplatin Drug : Tegafur- Gimeracil-Oteracil potassium Drug : Capecitabine Drug : Placebo	NCT02746796	Recruiting	Study of ONO-4538 in Gastric Cancer
Nivolumab	Drug : Nivolumab	NCT02066636	Active, not recruiting	A Safety Trial of Nivolumab in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed During or After Receiving At Least One Prior Chemotherapy Regimen
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : lpilimumab Drug : Oxaliplatin Drug : Capecitabine Drug : Leucovorin Drug : Fluorouracil	NCT02872116	Recruiting	Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Other : Placebo	NCT02538666	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Placebo in Patients with Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based Chemotherapy
Nivolumab	Biological : Nivolumab Drug : Docetaxel	NCT01673867	Active, not recruiting	Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC
Nivolumab	Biological : Nivolumab Drug : Docetaxel	NCT01642004	Active, not recruiting	Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017)
Nivolumab	Biological : Nivolumab Drug : Everolimus	NCT01668784	Active, not recruiting	Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025)
Nivolumab	Biological : Nivolumab	NCT02713867	Recruiting	À Dose Frequency Optimization, Trial of Nivolumab 240 mg Every 2 Weeks vs Nivolumab 480 mg Every 4 Weeks in Subjects with Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Received Up to 12 Months of Nivolumab at 3 mg/kg or 240 mg Every 2 Weeks
Nivolumab	Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab	NCT02595944	Recruiting	Nivolumab After Surgery and Chemotherapy in Treating Patients with Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer
Nivolumab	Drug : Fotemustine Drug : Fotemustine and lpilimumab Drug : Ipilimumab and nivolumab	NCT02460068	Recruiting	A Study of Fotemustine(FTM) vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis
Nivolumab	Drug : Nivolumab Other : Placebo	NCT02743494	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Patients with Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer
Nivolumab	Drug: Nivolumab in combination with Ipilimumab	NCT02869789	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study for Safety of Nivolumab in Combination with Ipilimumab to Treat Advanced Cancers

Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : lpilimumab	NCT02599402	Recruiting	Nivolumab Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients with Advanced Melanoma
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Biological : Placebo for Nivolumab Biological : Placebo for Ipilimumab	NCT01844505	Active, not recruiting	Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067)
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab	NCT02905266	Active, not recruiting	A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Melanoma
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : Cetuximab Drug : Methotrexate Drug : Docetaxel	NCT02105636	Active, not recruiting	Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma (CheckMate 141)
Nivolumab	Biological : nivolumab Biological : ipilimumab	NCT03068455	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Compared to Nivolumab or Ipilimumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma
Nivolumab	Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab	NCT02785952	Recruiting	S1400I Lung-MAP: Nivolumab with or with out Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients with Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Sunitinib	NCT02231749	Active, not recruiting	Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214)
Nivolumab	Biological : Nivolumab Other : Placebo	NCT02632409	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients with Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : Docetaxel/Paclitaxel	NCT02569242	Recruiting	Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Brentuximab vedotin	NCT03138499	Recruiting	A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin Versus Brentuximab Vedotin Alone in Patients with Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma, Who Are Relapsed/ Refractory or Who Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant,
Nivolumab	Radiation : Thoracic RT Drug : Cisplatin Drug : Etoposide Drug : Nivolumab Other : Placebo	NCT02768558	Recruiting	Cisplatin and Etoposide Plus Radiation Followed By Nivolumab/Placebo For Locally Advanced NSCLC
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : Docetaxel	NCT02613507	Active, not recruiting	Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated with Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : Sorafenib	NCT02576509	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Sorafenib as a First Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma
Nivolumab	Drug : Ipilimumab Drug : Nivolumab Other : Placebo matching Ipilimumab Other : Placebo matching Nivolumab	NCT02388906	Active, not recruiting	Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238)
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Cisplatin Drug : Fluorouracil	NCT03143153	Recruiting	A Study to Evaluate Efficacy in Subjects with Esophageal Cancer Treated with Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin

Nivolumab	Procedure : Conventional Surgery Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab Other : Patient Observation Other : Pharmacological Study Other : Quality-of-Life Assessment	NCT03055013	Recruiting	Nivolumab in Treating Patients with Localized Kidney Cancer Undergoing Nephrectomy
Nivolumab	Biological : Nivolumab 3 mg/kg IV Biological : Ipilimumab 1 mg/kg IV Biological : Nivolumab 1 mg/kg IV Biological : Ipilimumab 3 mg/kg IV Biological : Nivolumab 6 mg/kg IV	NCT02714218	Active, not recruiting	A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma
Nivolumab	Biological : BMS-936558 (Nivolumab) Biological : Placebo matching BMS-936558 (Nivolumab) Drug : Dacarbazine Drug : Placebo matching Dacarbazine	NCT01721772	Active, not recruiting	Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared with Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Pemetrexed Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin	NCT02899299	Recruiting	Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Pemetrexed Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin	NCT02864251	Recruiting	A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients with EGFR Mutation, T790M Negative NSCLC Who Have Failed 1L EGFR TKI Therapy
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : Temozolomide Radiation : Radiotherapy	NCT02617589	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Temozolomide, Each Given with Radiation Therapy, for Newly-diagnosed Patients with Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer)
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : Topotecan Drug : Amrubicin	NCT02481830	Active, not recruiting	Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Chemotherapy in Patients with Relapsed Small-cell Lung Cancer
Nivolumab	Drug : Nivolumab Drug : lpilimumab Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Gemcitabine Drug : Pemetrexed Drug : Paclitaxel	NCT02477826	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
Nivolumab	Biological : nivolumab Biological : ipilimumab Drug : Gemcitabine Drug : cisplatin Drug : carboplatin	NCT03036098	Recruiting	Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to the Standard of Care Chemotherapy in Treatment of Patients with Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : ipilimumab Drug : cisplatin Drug : vinorelbine Drug : gemcitabine Drug : docetaxel Drug : pemetrexed Drug : carboplatin	NCT02998528	Recruiting	A Neoadjuvant Study of Nivolumab and Ipilimumab Compared to Chemotherapy Doublet in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Elotuzumab Drug : Pomalidomide Drug : Dexamethasone	NCT02726581	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone Combinations in Patients with Multiple Myeloma
Nivolumab	Drug : ONO-4538 Drug : Tegafur-gimeracil-oteracil potassium Drug : Oxaliplatin Drug : Capecitabine Drug : Placebo	NCT03006705	Recruiting	Study of Adjuvant ONO-4538 with Resected Gastric Cancer

Nivolumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Cetuximab/Erbitux Drug : Cisplatin/Platinol Drug : Carboplatin/Paraplatin Drug : Fluorouracil/Adrucil	NCT02741570	Recruiting	Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to the Standard of Care (Extreme Study Regimen) as First Line Treatment in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
Nivolumab	Biological : Nivolumab Drug : Gemcitabine Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : Paclitaxel Drug : Pemetrexed	NCT02041533	Active, not recruiting	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1 + Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 026)
Nivolumab	Drug : ONO-4538 Drug : Placebo	NCT02267343	Active, not recruiting	Study of ONO-4538 in Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer
Nivolumab	Biological : BMS-936558 Drug : Dacarbazine Drug : Carboplatin Drug : Paclitaxel	NCT01721746	Active, not recruiting	A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037)
Nivolumab	Drug : Dabrafenib Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab Other : Quality-of-Life Assessment Drug : Trametinib	NCT02224781	Recruiting	Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients with Stage III-IV BRAFV600 Melanoma
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Docetaxel	NCT01905657	Active, not recruiting	Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants with Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Other : Placebo	NCT02504372	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants with Non-small Cell Lung Cancer After Resection with or with out Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Placebo (saline solution)	NCT03142334	Recruiting	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Biological : brentuximab vedotin	NCT02684292	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Biological : Ipilimumab	NCT01866319	Active, not recruiting	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants with Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Paclitaxel	NCT03019588	Recruiting	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : carboplatin Drug : paclitaxel Drug : pemetrexed	NCT02220894	Active, not recruiting	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants with PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : paclitaxel Drug : vinflunine Drug : docetaxel	NCT02256436	Active, not recruiting	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants with Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : paclitaxel Drug : docetaxel Drug : irinotecan	NCT02564263	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants with Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy

				(MK-3475-181/KEYNOTE-181)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : 5-FU Biological : Cetuximab	NCT02358031	Active, not recruiting	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Placebo Other : Best Supportive Care	NCT02702401	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care in Participants with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-3475-240/KEYNOTE-240)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : capecitabine Drug : eribulin Drug : gemcitabine Drug : vinorelbine	NCT02555657	Active, not recruiting	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : Gemcitabine	NCT02853305	Recruiting	Study of Pembrolizumab with or with out Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : placebo Other : best supportive care (BSC)	NCT03062358	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo Given with Best Supportive Care in Asian Participants with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-3475-394/KEYNOTE-394)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : cisplatin Drug : 5-FU Drug : capecitabine	NCT02494583	Active, not recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Other : placebo	NCT02362594	Active, not recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab Drug : methotrexate Drug : docetaxel Biological : cetuximab	NCT02252042	Active, not recruiting	Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Axitinib Drug : Sunitinib	NCT02853331	Recruiting	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants with Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Placebo Drug : Cisplatin Radiation : Accelerated Fractionation (AFX) Radiotherapy Radiation : Standard Fractionation (SFX) Radiotherapy	NCT03040999	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo with Chemoradiation in Participants with Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412)
Pembrolizumab	Drug : Pembrolizumab Drug : Paclitaxel Drug : Carboplatin Drug : Pemetrexed Drug : Cisplatin Drug : Gemcitabine	NCT02142738	Active, not recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)
Pembrolizumab	Biological : pembrolizumab 2 mg/kg Drug : Docetaxel 75 mg/m^2	NCT02864394	Recruiting	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033)
Pembrolizumab	Drug : mFOLFOX6 Drug : FOLFIRI Biological : pembrolizumab Biological : bevacizumab Biological : cetuximab	NCT02563002	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177)

Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Paclitaxel Drug : Nab-paclitaxel Drug : Carboplatin Drug : Saline placebo for pembrolizumab	NCT02775435	Recruiting	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or with out Pembrolizumab (MK-3475) in Adults with First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)
Pembrolizumab	Other: Laboratory Biomarker Analysis Other: Patient Observation Biological: Pembrolizumab Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration Radiation: Radiation Therapy	NCT02954874	Recruiting	Pembrolizumab in Treating Patients with Triple-Negative Breast Cancer
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Normal saline solution Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Etoposide	NCT03066778	Recruiting	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for Participants with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MK-3475-604/KEYNOTE-604)
Pembrolizumab	Procedure : Melphalan Procedure : TACE Drug : Dacarbazine Drug : Ipilimumab Drug : Pembrolizumab	NCT02678572	Recruiting	Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients with Hepatic-dominant Ocular Melanoma
Pembrolizumab	Biological : pembroliziumab Drug : paclitaxel	NCT02370498	Active, not recruiting	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants with Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061)
Pembrolizumab	Drug : talimogene laherparepvec Drug : pembrolizumab (MK-3475) Drug : placebo	NCT02263508	Recruiting	Pembrolizumab with or with out Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma (KEYNOTE-034)
Pembrolizumab	Drug : lenvatinib Drug : everolimus Drug : pembrolizumab Drug : Sunitinib	NCT02811861	Recruiting	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Nab-paclitaxel Drug : Paclitaxel Drug : Gemcitabine Drug : Carboplatin Drug : Normale Saline Solution	NCT02819518	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)
Pembrolizumab	Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Pembrolizumab Other : Pharmacological Study Other : Quality-of-Life Assessment Biological : Recombinant Interferon Alfa-2b	NCT02506153	Recruiting	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients with Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab 200 mg Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : Pemetrexed Dietary Supplement : Folic acid 350-1000 νg Dietary Supplement : Vitamin B12 1000 νg Drug : Dexamethsone 4 mg Drug : Saline solution	NCT02578680	Active, not recruiting	Study of Platinum + Pemetrexed Chemotherapy with or with out Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)
Pembrolizumab	Biological : Pembrolizumab Drug : Carboplatin Drug : Paclitaxel Drug : Doxorubicin Drug : Epirubicin Drug : Cyclophosphamide Drug : Placebo	NCT03036488	Recruiting	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522)

Pembrolizumab	Drug : pembrolizumab + epacadostat Drug : pembrolizumab + placebo	NCT02752074	Recruiting	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301)
PDR001	Biological : PDR001 Other : Placebo Drug : Dabrafenib Drug : Trametinib	NCT02967692	Recruiting	A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination with Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma
REGN2810	Drug : Pemetrexed Drug : Paclitaxel Drug : Gemcitabine Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : REGN2810	NCT03088540	Recruiting	Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
SHR 1210	Biological : SHR-1210	NCT02989922	Recruiting	A Study to Evaluate SHR-1210 in Subjects with Advanced HCC
SHR 1210	Biological : SHR-1210 Drug : Carboplatin Drug : Pemetrexed	NCT03134872	Recruiting	A Study of SHR-1210 in Combination with Pemetrexed and Carboplatin in Subjects with Non-squamous NSCLC
SHR 1210	Biological : SHR-1210 Drug : Docetaxel Drug : Irinotecan	NCT03099382	Recruiting	Study of SHR-1210 Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants with Advanced Esophageal Cancer

ANNEXE 3: ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III ANTI-PD-L1

Anti-PD-L1 à l'étude	Interventions	NCT Number	Statut recrutement	Titre
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Biological : Bevacizumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Drug : Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride Other : Qualityof-Life Assessment	NCT02839707	Recruiting	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride with Atezolizumab and/or Bevacizumab in Treating Patients with Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab	NCT02450331	Recruiting	A Study of Atezolizumab Versus Observation as Adjuvant Therapy in Participants with High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma After Surgical Resection [IMvigor010]
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an engineered anti-PDL1 antibody Drug : Atezolizumab Placebo Drug : Paclitaxel	NCT03125902	Recruiting	A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC)
Atezolizumab	Drug : atezolizumab + avastin + platinum-based chemotherapy Drug : placebo + avastin + platinum-based chemotherapy	NCT02891824	Recruiting	ATALANTE : Atezolizumab vs Placebo Phase III Study in Late Relapse Ovarian Cancer Treated with Chemotherapy + Bevacizumab
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Carboplatin Drug : Gemcitabine Other : Placebo Drug : Cisplatin	NCT02807636	Recruiting	Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Participants with Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Docetaxel	NCT02008227	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab Compared with Docetaxel in Participants with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab	NCT02928406	Recruiting	A Study of Atezolizumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Non-Urothelial Carcinoma of the Urinary Tract
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Other : Placebo	NCT03024996	Recruiting	A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants with Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Carboplatin Drug : Nab- Paclitaxel Drug : Pemetrexed	NCT02367781	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination with Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared with Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants with Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130)
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Gemcitabine	NCT02409355	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab Compared with Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111)
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an engineered anti-PDL1 antibody Drug : Nab-Paclitaxel Drug : Placebo	NCT02425891	Recruiting	A Study of Atezolizumab in Combination with Nab-Paclitaxel Compared with Placebo with Nab-Paclitaxel for Participants with Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130)
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Pemetrexed	NCT02657434	Recruiting	A Study of Atezolizumab in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132)
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A) [TECENTRIQ], an engineered anti-PDL1 antibody Drug : Docetaxel Drug : Paclitaxel Drug : Vinflunine	NCT02302807	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab Compared with Chemotherapy in Participants with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]

Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Bevacizumab Drug : Carboplatin Drug : Paclitaxel	NCT02366143	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination with Carboplatin Plus (+) Paclitaxel with or with out Bevacizumab Compared with Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in Participants with Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower150)
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an engineered anti-PD-L1 antibody Drug : Carboplatin Drug : Etoposide Drug : Placebo	NCT02763579	Recruiting	A Study of Carboplatin Plus Etoposide with or with out Atezolizumab in Participants with Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC)
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an engineered anti-programmed death-ligand 1 (anti-PD-L1) antibody Drug : Carboplatin Drug : Nab- Paclitaxel Drug : Paclitaxel	NCT02367794	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab in Combination with Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared with Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an engineered anti-PDL1 antibody Drug : Bevacizumab Drug : Sunitinib	NCT02420821	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants with Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma [IMmotion151]
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Enzalutamide	NCT03016312	Recruiting	IMbassador250 : A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide in Participants with Metastatic Castration-Resistant Prostrate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an engineered anti-PDL1 antibody Drug : Docetaxel	NCT02813785	Active, not recruiting	A Study of Atezolizumab Compared with Docetaxel in Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure with Platinum- Containing Chemotherapy [IMpower210]
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Cisplatin Drug : Vinorelbine Drug : Docetaxel Drug : Gemcitabine Drug : Pemetrexed	NCT02486718	Recruiting	Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients with Lung Cancer [IMpower010]
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A) [TECENTRIQ], an engineered anti-PDL1 antibody Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Gemcitabine Drug : Pemetrexed	NCT02409342	Recruiting	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared with a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants with Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab (MPDL3280A), an Engineered Anti-PDL1 Antibody Drug : Cobimetinib Drug : Regorafenib	NCT02788279	Active, not recruiting	A Study to Investigate Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy Versus Regorafenib in Participants with Metastatic Colorectal Adenocarcinoma
Atezolizumab	Drug : Paclitaxel Drug : Carboplatin Drug : Atezolizumab Drug : Bevacizumab Drug : Atezolizumab Placebo	NCT03038100	Recruiting	A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination with Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants with Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer
Atezolizumab	Drug : Atezolizumab Drug : Atezolizumab Placebo Drug : Cobimetinib Drug : Vemurafenib Drug : Vemurafenib Placebo	NCT02908672	Recruiting	A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Participants with Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma
Atezolizumab	Drug : Carboplatin Drug : Abraxane Drug : MPDL3280A Procedure : Surgery Drug : Anthra	NCT02620280	Recruiting	Neoadjuvant Therapy in TRIPle Negative Breast Cancer with antiPDL1
Avelumab	Drug : Avelumab Other : Chemoradiation	NCT02952586	Recruiting	Study To Compare Avelumab In Combination with Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100)
Avelumab	Drug : MSB0010718C	NCT02926196	Recruiting	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients with the Anti-PD-I1 Antibody Avelumab
Avelumab	Drug : Avelumab Drug :	NCT02395172	Active, not	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200)

	Docetaxel		recruiting	
Avelumab	Biological : avelumab Drug : PLD	NCT02580058	Recruiting	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients with Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200)
Avelumab	Drug : Avelumab (MSB0010718C) Drug : Axitinib (AG-013736) Drug : Sunitinib	NCT02684006	Recruiting	A Study of Avelumab with Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101)
Avelumab	Drug : Avelumab Drug : Irinotecan Drug : Paclitaxel Other : Best Supportive Care (BSC)	NCT02625623	Active, not recruiting	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300)
Avelumab	Drug : Avelumab Drug : Pemetrexed Drug : Paclitaxel Drug : Gemcitabine Drug : Gemcitabine Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug :	NCT02576574	Recruiting	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100)
Avelumab	Biological : Avelumab Other : Best Supportive Care	NCT02603432	Recruiting	A Study Of Avelumab In Patients with Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100)
Avelumab	Drug : Avelumab Drug : Oxaliplatin Drug : 5- Fluorouracil Drug : Leucovorin Drug : Capecitabine Other : Best supportive care Drug : Oxaliplatin Drug : 5- Fluorouracil Drug : Leucovorin Drug : Capecitabine	NCT02625610	Recruiting	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100)
Avelumab	Drug : carboplatin Drug : paclitaxel Drug : Avelumab Drug : Avelumab	NCT02718417	Recruiting	Avelumab in Previously Untreated Patients with Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100)
Avelumab	Biological : Avelumab Biological : Utomilumab Biological : Rituximab Other : Azacitidine Drug : Bendamustine Drug : Gemcitabine Drug : Oxaliplatin	NCT02951156	Recruiting	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL)
Durvalumab	Biological : MEDI4736 (Durvalumab) Biological : MEDI4736 (Durvalumab) + Tremelimumab	NCT03084471	Recruiting	An Open-Label, Multi-Centre, Study to Assess the Safety of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies.
Durvalumab	Biological : Durvalumab (MEDI4736) Drug : Paclitaxel + carboplatin Drug : Gemcitabine + cisplatin Drug : Gemcitabine + carboplatin Drug : Pemetrexed + cisplatin Drug :	NCT03003962	Recruiting	A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer
Durvalumab	Biological : MEDI4736 (Durvalumab) Biological : MEDI4736 (Durvalumab) + Tremelimumab Drug :	NCT02453282	Active, not recruiting	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) with or without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).

	Dielogical - Dungslumah			
Durvalumab	Biological : Durvalumab + Tremelimumab Drug : Paclitaxel + carboplatin Drug : Gemcitabine + cisplatin Drug : Gemcitabine + carboplatin Drug : Pemetrexed + cisplatin Drug : Pemetrexed + carboplatin	NCT02542293	Recruiting	Study of 1st Line Therapy Study of Durvalumab with Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).
Durvalumab	Drug : MEDI4736 Drug : MEDI4736 + Tremelimumab Drug : Standard of Care	NCT02369874	Recruiting	Study of MEDI4736 Monotherapy and in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Head and Neck Cancer
Durvalumab	Drug : AZD9291 Drug : MEDI4736	NCT02454933	Active, not recruiting	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours
Durvalumab	Drug : MEDI4736 Other : PLACEBO	NCT02125461	Active, not recruiting	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients with Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer
Durvalumab	Drug : Durvalumab Drug : Tremelimumab Drug : Abraxane + carboplatin Drug : Gemcitabine + cisplatin Drug : Gemcitabine + carboplatin Drug : Pemetrexed + carboplatin Drug : Pemetrexed + cisplatin	NCT03164616	Recruiting	Study of Durvalumab + Tremelimumab with Chemotherapy or Durvalumab with Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients with Lung Cancer (POSEIDON).
Durvalumab	Drug : Durvalumab Drug : Tremelimumab Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Etoposide	NCT03043872	Recruiting	Durvalumab + /- Tremelimumab in Combination with Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (Caspian)
Durvalumab	Biological : MEDI4736 Biological : Tremelimumab Biological : MEDI4736 + Tremelimumab Biological : Cetuximab Drug : 5- fluorouracil (5FU) Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin	NCT02551159	Active, not recruiting	Phase III Open Label Study of MEDI 4736 with /with out Tremelimumab Versus Standard of Care (SOC) in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer
Durvalumab	Drug : MEDI4736 Drug : Placebo	NCT02273375	Recruiting	Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC
Durvalumab	Drug : MEDI4736 Drug : Tremelimumab Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : Gemcitabine	NCT02516241	Recruiting	Study of MEDI4736 with or with out Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer
Durvalumab	Drug : MEDI4736 Drug : Vinorelbine Drug : Gemcitabine Drug : Erlotinib Drug : MEDI4736 in combination with tremelimumab (anti- CTLA4) Drug : tremelimumab (anti-CTLA4)	NCT02352948	Active, not recruiting	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer
Durvalumab	Drug : Docetaxel Biological : Durvalumab Drug : Erlotinib Hydrochloride Drug : FGFR Inhibitor AZD4547 Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab Drug : Palbociclib Biological : Rilotumumab Drug : Taselisib	NCT02154490	Recruiting	S1400 Lung-MAP : Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients with Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer

ANNEXE 4: ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III ANTI-CTLA-4

Anti-CTLA-4	Interventions	NCT Number	Statut	Titre
Ipilimumab	Drug : Fotemustine Drug : Fotemustine and Ipilimumab Drug : Ipilimumab and nivolumab	NCT02460068	Recruiting	A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis
lpilimumab	Drug : Nivolumab Drug : Ipilimumab Drug : Oxaliplatin Drug : Capecitabine Drug : Leucovorin Drug : Fluorouracil	NCT02872116	Recruiting	Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer
Ipilimumab	Drug : Ipilimumab Drug : Dacarbazine	NCT02545075	Active, not recruiting	A Comparative Study in Chinese Subjects with Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine
Ipilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Other : Placebo	NCT02538666	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Placebo in Patients with Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based Chemotherapy
Ipilimumab	Drug : Nivolumab in combination with Ipilimumab	NCT02869789	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study for Safety of Nivolumab in Combination with Ipilimumab to Treat Advanced Cancers
Ipilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Sunitinib	NCT02231749	Active, not recruiting	Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214)
Ipilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Biological : Placebo for Nivolumab Biological : Placebo for Ipilimumab	NCT01844505	Active, not recruiting	Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067)
Ipilimumab	Biological : nivolumab Biological : ipilimumab	NCT03068455	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Compared to Nivolumab or Ipilimumab by Itself After Complete S urgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma
Ipilimumab	Drug : Nivolumab Drug : Ipilimumab	NCT02599402	Recruiting	Nivolumab Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients with Advanced Melanoma
Ipilimumab	Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab	NCT02785952	Recruiting	S1400I Lung-MAP: Nivolumab with or with out Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients with Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers
Ipilimumab	Drug : Ipilimumab Drug : Nivolumab Other : Placebo matching Ipilimumab Other : Placebo matching Nivolumab	NCT02388906	Active, not recruiting	Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238)

Ipilimumab	Drug : ipilimumab Drug : Placebo	NCT00636168	Active, not recruiting	Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma
Ipilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab	NCT02905266	Active, not recruiting	A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Melanoma
Ipilimumab	Biological : Paclitaxel Biological : Carboplatin Biological : Ipilimumab Other : Placebo	NCT02279732	Active, not recruiting	Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab Plus Paclitaxel and Carboplatin Versus Placebo Plus Paclitaxel and Carboplatin
Ipilimumab	Procedure : Translational research Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine Drug : Interleukin-2 Drug : Ipilimumab infusion	NCT02278887	Recruiting	Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma
Ipilimumab	Biological : Pembrolizumab Biological : Ipilimumab	NCT01866319	Active, not recruiting	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants with Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006)
lpilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Cisplatin Drug : Fluorouracil	NCT03143153	Recruiting	A Study to Evaluate Efficacy in Subjects with Esophageal Cancer Treated with Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin
lpilimumab	Biological : Ipilimumab Other : Quality-of-Life Assessment Biological : Recombinant Interferon Alfa-2b	NCT01274338	Active, not recruiting	Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients with High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery
lpilimumab	Drug : Ipilimumab Drug : Placebo Drug : Paclitaxel Drug : Carboplatin	NCT01285609	Active, not recruiting	Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab Versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin
Ipilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Pemetrexed Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin	NCT02899299	Recruiting	Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients
lpilimumab	Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Pembrolizumab Other : Pharmacological Study Other : Quality-of-Life Assessment Biological : Recombinant Interferon Alfa-2b	NCT02506153	Recruiting	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients with Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery
lpilimumab	Drug : Nivolumab Drug : Ipilimumab Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Gemcitabine Drug : Pemetrexed Drug : Paclitaxel	NCT02477826	Recruiting	An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
lpilimumab	Biological : Nivolumab Biological : ipilimumab Drug : cisplatin Drug : vinorelbine Drug : gemcitabine Drug : docetaxel Drug : pemetrexed Drug : carboplatin	NCT02998528	Recruiting	A Neoadjuvant Study of Nivolumab and Ipilimumab Compared to Chemotherapy Doublet in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
lpilimumab	Biological : nivolumab Biological : ipilimumab Drug : Gemcitabine Drug : cisplatin Drug : carboplatin	NCT03036098	Recruiting	Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to the Standard of Care Chemotherapy in Treatment of Patients with Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer
Ipilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Cetuximab/Erbitux Drug : Cisplatin/Platinol Drug : Carboplatin/Paraplatin Drug : Fluorouracil/Adrucil	NCT02741570	Recruiting	Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to the Standard of Care (Extreme Study Regimen) as First Line Treatment in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

lpilimumab	Biological : Nivolumab Biological : Ipilimumab Drug : Pemetrexed Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin	NCT02864251	Recruiting	A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients with EGFR Mutation, T790M Negative NSCLC Who Have Failed 1L EGFR TKI Therapy
Ipilimumab	Biological : Nivolumab 3 mg/kg IV Biological : Ipilimumab 1 mg/kg IV Biological : Nivolumab 1 mg/kg IV Biological : Nivolumab 1 mg/kg IV Biological : Nivolumab 6 mg/kg IV	NCT02714218	Active, not recruiting	A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma
lpilimumab	Drug : Dabrafenib Biological : Ipilimumab Other : Laboratory Biomarker Analysis Biological : Nivolumab Other : Quality-of-Life Assessment Drug : Trametinib	NCT02224781	Recruiting	Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients with Stage III-IV BRAFV600 Melanoma
Ipilimumab	Procedure : Melphalan Procedure : TACE Drug : Dacarbazine Drug : Ipilimumab Drug : Pembrolizumab	NCT02678572	Recruiting	Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients with Hepatic- dominant Ocular Melanoma
Tremelimumab	Drug : MEDI4736 Drug : MEDI4736 + Tremelimumab Drug : Standard of Care	NCT02369874	Recruiting	Study of MEDI4736 Monotherapy and in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Head and Neck Cancer
Tremelimumab	Biological : MEDI4736 (Durvalumab) Biological : MEDI4736 (Durvalumab) + Tremelimumab Drug : Paclitaxel + Carboplatin Drug : Gemcitabine + Cisplatin Drug : Gemcitabine + Carboplatin Drug : Pemetrexed + Cisplatin Drug : Tremelimumab	NCT02453282	Active, not recruiting	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) with or with out Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).
Tremelimumab	Biological : MEDI4736 (Durvalumab) Biological : MEDI4736 (Durvalumab) + Tremelimumab	NCT03084471	Recruiting	An Open-Label, Multi-Centre, Study to Assess the Safety of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies.
Tremelimumab	Biological : Durvalumab + Tremelimumab Drug : Paclitaxel + carboplatin Drug : Gemcitabine + cisplatin Drug : Gemcitabine + carboplatin Drug : Pemetrexed + cisplatin Drug : Pemetrexed + carboplatin	NCT02542293	Recruiting	Study of 1st Line Therapy Study of Durvalumab with Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).
Tremelimumab	Drug : MEDI4736 Drug : Tremelimumab Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin Drug : Gemcitabine	NCT02516241	Recruiting	Study of MEDI4736 with or with out Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer
Tremelimumab	Biological : MEDI4736 Biological : Tremelimumab Biological : MEDI4736 + Tremelimumab Biological : Cetuximab Drug : 5-fluorouracil (5FU) Drug : Cisplatin Drug : Carboplatin	NCT02551159	Active, not recruiting	Phase III Open Label Study of MEDI 4736 with /with out Tremelimumab Versus Standard of Care (SOC) in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer
Tremelimumab	Drug : Durvalumab Drug : Tremelimumab Drug : Abraxane + carboplatin Drug : Gemcitabine + cisplatin Drug : Gemcitabine + carboplatin Drug : Pemetrexed + carboplatin Drug : Pemetrexed + cisplatin	NCT03164616	Recruiting	Study of Durvalumab + Tremelimumab with Chemotherapy or Durvalumab with Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients with Lung Cancer (POSEIDON).
Tremelimumab	Drug : Durvalumab Drug : Tremelimumab Drug : Carboplatin Drug : Cisplatin Drug : Etoposide	NCT03043872	Recruiting	Durvalumab + /- Tremelimumab in Combination with Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (Caspian)
Tremelimumab	Drug : MEDI4736 Drug : Vinorelbine Drug : Gemcitabine Drug : Erlotinib Drug : MEDI4736 in combination with tremelimumab (anti-CTLA4) Drug : tremelimumab (anti-CTLA4)	NCT02352948	Active, not recruiting	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer

ANNEXE 5: ESSAIS CLINIQUES CAR-T

Cible	Hématologie/ Tumeurs solides	NCT Number	Titre	Molécules à l'étude	Essai pédiatrie/ adulte	Phases
B338M	Hématologie	NCT03090659	LCAR-B38M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma	Biological : LCAR-B38M CAR-T cell injection	Adulte	Phase 1 Phase 2
BCMA	Hématologie	NCT02954445	A Clinical Research of BCMA-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies	Biological : Anti-BCMA-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
ВСМА	Hématologie	NCT02546167	CART-BCMA Cells for Multiple Myeloma	Biological : CART-BCMA	Adulte	Phase 1
BCMA	Hématologie	NCT03093168	BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells in Multiple Myeloma	Biological : Anti-BCMA CAR-T cells Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide	Adulte	Phase 1
BCMA	Hématologie	NCT02658929	Study of bb2121 in Multiple Myeloma	Biological : bb2121	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03154775	Study of Safety and Efficacy of C-CAR011 in B-NHL Patients	Biological : C-CAR011	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03018093	A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in Adult Subjects with r/r CD19 + B-ALL	Biological : C-CAR-011	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02976857	A Phase 1 Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in DLBCL Subjects	Biological : C-CAR-011	Adulte	Phase 1
CD123	Hématologie	NCT02937103	A Clinical Research of CD123-Targeted CAR-T in Myeloid Malignancies	Biological : Anti-CD123-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD123	Hématologie	NCT03114670	Donor-derived Anti-CD123-CART Cells for Recurred AML After Allo-HSCT	Biological : CD123CAR-41BB-CD3zeta-EGFRt- expressing T cells	Adulte	Phase 1
CD123	Hématologie	NCT03203369	Study to Evaluate the Safety and Clinical Activity of UCART123 in Patients with BPDCN	Biological : UCART123	Adulte	Phase 1
CD123	Hématologie	NCT03190278	Study Evaluating Safety and Efficacy of UCART123 in Patients with Acute Myeloid Leukemia	Biological : UCART123	Adulte	Phase 1
CD123	Hématologie	NCT02159495	Genetically Modified T-cell Immunotherapy in Treating Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Persistent/Recurrent Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	Drug : cyclophosphamide Biological : Autologous CD123CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-expressing T	Adulte	Phase 1

			Lymphocytes Other : laboratory biomarker analysis Biological : Allogeneic CD123CAR-CD28- CD3zeta-EGFRt-expressing T-lymphocytes Drug : Fludarabine Phosphate		
Hématologie et tumeurs solides	NCT02541370	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART133	Biological : anti-CD133-CAR vector-transduced T cells	Adulte	Phase 1
Hématologie	NCT01886976	Treatment of Chemotherapy Refractory Multiple Myeloma by CART-138	Biological : CART-138 cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03196414	Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma	Biological : Cyclophosphamide,Fludarabine,CART- 138/BCMA cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
Tumeurs solides	NCT02311621	Engineered Neuroblastoma Cellular Immunotherapy (ENCIT)-01	Biological : Patient Derived CD171 specific CAR T cells expressing EGFRt (2nd generation T cells) Biological : Patient Derived CD171 specific CAR T cells expressing EGFRt (3rd generation T cells)	Pédiatrie	Phase 1
Hématologie	NCT02737085	the Sequential Therapy of CD19-targeted and CD20-targeted CAR-T Cell Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma(DLBCL)	Biological : Anti-CD19 CAR-T cells and Anti-CD20 CAR-T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02547948	CD19-targeting CAR T Cells for B Cell Lymphoma	Biological : CD19-targeting CAR T Cells infusion	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02132624	CD19-targeting 3rd Generation CAR T Cells for Refractory B Cell Malignancy - a Phase I/IIa Trial.	Biological : Autologous 3rd generation CD19- targeting CAR T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03146533	CD19 CART Cells for Patients with Relapse and Refractory CD19 + B-cell Lymphoma.	Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide Biological : CD19 CART	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19 + ALL	Biological : CART-19	Pédiatrie	Phase 2 Phase 3
Hématologie	NCT02672501	A Study to Assess CD19-targeted Immunotherapy T Cells in Patients with Relapsed or Refractory CD19 + B Cell Leukemia	Drug : anti-CD19-CAR-T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02963038	CAR T Cells for Refractory B Cell Malignancy	Biological : Autologous CD19-targeting CAR T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02537977	CD19-directed CAR T Cells Therapy in Relapsed/Refractory B Cell Malignancy	Biological : CD19-directed CAR-T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
	tumeurs solides Hématologie Hématologie Tumeurs solides Hématologie Hématologie Hématologie Hématologie Hématologie Hématologie Hématologie Hématologie	tumeurs solides Hématologie NCT01886976 Hématologie NCT03196414 Tumeurs solides NCT02311621 Hématologie NCT02737085 Hématologie NCT02547948 Hématologie NCT02132624 Hématologie NCT03146533 Hématologie NCT03027739 Hématologie NCT02672501 Hématologie NCT02963038	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART 133 Hématologie NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT0311621 Engineered Neuroblastoma Cellular Immunotherapy (ENCIT)-01 Hématologie NCT02311621 the Sequential Therapy of CD19-targeted and CD20-targeted CAR-T Cell Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma(DLBCL) Hématologie NCT02737085 the Sequential Therapy of CD19-targeting CAR T Cells for B Cell Lymphoma Hématologie NCT02547948 CD19-targeting 3rd Generation CAR T Cells for Refractory B Cell Malignancy - a Phase I/Ila Trial. Hématologie NCT03146533 CD19 CART Cells for Patients with Relapse and Refractory CD19 + B-cell Lymphoma. Hématologie NCT03027739 CART-19 Cells For MRD Positive CD19 + ALL Hématologie NCT02672501 A Study to Assess CD19-targeted Immunotherapy T Cells in Patients with Relapsed or Refractory CD19 + B Cell Leukemia CAR T Cells for Refractory B Cell Malignancy	Hématologie et tumeurs solides NCT02541370 Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART133 Biological : anti-CD133-CAR vector-transduced T cells (Tells of Tells of	Adulte Hématologie et mot702541370 Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART133 Biological : Anti-CD133-CAR vector-fransduced Toells NCT02541370 Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART133 Biological : anti-CD133-CAR vector-fransduced Toells NCT01886976 Treatment of Chemotherapy Refractory Multiple Myeloma by CART-138 Biological : CART-138 calls Adulte Hématologie NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT03196414 Study of CART-138/BCMA Therapy for R/R Multiple Myeloma Tumeurs solides NCT0311621 Engineered Neuroblastoma Cellular Immunotherapy (ENCIT)-01 Biological : Patient Derived CD171 specific CART cells repressing EGFR (2nd generation Toells) CART-108 expressing EGFR (2nd generation CART cells for BCell Lymphoma (DLBCL) Tumeurs solides NCT02737085 The Sequential Therapy of CD19-targeted and CD20-targeted CART-Cell Therapy for Diffuse Large B Biological : Anti-CD19 CART-Cells and Anti-CD20 CART-cells Pédiatrie Hématologie NCT0257398 CD19-targeting CART Cells for Refractory B Cell Malignancy - a Phase Illia Trial. Biological : Autologous 3rd generation CD19-targeting CART Cells for Patients with Relapsed or Refractory CD19 Drug : Fludarshine [Purg : Cyclophosphanine][Biological : CD19 CART in Cells Pediatrie Pediatrie Hématologie NCT03267391 A Study to Assess CD19-targeted immunotherapy T Cells in Petients with Relapsed or Refractory CD19 Drug : anti-CD19-CART-cells Pediatrie Hématologie NCT03267301 A Study to Assess CD19-targeted immunotherapy T Cells

Hématologie	NCT03173417	Safety and Efficacy Evaluation of IM19 CAR-T Cells (IM19CAR-T)	Biological : IM19 CAR-T Drug : fludarabine and cyclophosphamide	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02247609	Evaluation of 4th Generation Safety-designed CAR T Cells Targeting High-risk and Refractory B Cell Lymphomas	Genetic : Anti-CD19 CAR T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03207178	Sequential Infusion of Anti-CD19 and Anti-CD20 CAR-T Cells Against Relapsed and Refractory B-cell Lymphoma	Biological : Mixed CD19/CD20 CAR-T Transfer	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02652910	Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma	Drug : CD19.CAR-T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02819583	CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma	Biological : PCAR-019 (anti-CD19 CAR-T cells)	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03125577	Combination CAR-T Cell Therapy Targeting Hematological Malignancies	Biological : 4SCAR19 and 4SCAR22 Biological : 4SCAR19 and 4SCAR38 Biological : 4SCAR19 and 4SCAR20 Biological : 4SCAR19 and 4SCAR123	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02349698	A Clinical Research of CAR T Cells Targeting CD19 Positive Malignant B-cell Derived Leukemia and Lymphoma	Biological : Chimeric Antigen Receptor Modified T cells Targeting CD19	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	Biological : CD19 targeted chimeric antigen receptor T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02685670	Competitive Transfer of î±CD19-TCRz-CD28 and î±CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma	Biological : anti-CD19 CAR-T Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03098355	Interleukin-2 Following 4SCAR19/22 T Cells Targeting Refractory and/or Recurrent B Cell Malignancies	Biological : 4SCAR19/22 T cells Drug : Interleukin-2	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03191773	A Study of Anti-CD19 CAR-T Cell Immunotherapy for Refractory /Relapsed B Cell Malignancies	Combination Product : Drugs and anti-CD19 CAR transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	Biological : anti-CD19-CAR vector-transduced T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02772198	T-cells Expressing Anti-CD19 CAR in Pediatric and Young Adults with B-cell Malignancies	Biological : CD19 CAR T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT03050190	A Phase I/II Multiple Center Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Malignancies	Genetic : Therapeutic 4SCAR19 cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
Hématologie	NCT02028455	A Pediatric and Young Adult Trial of Genetically Modified T Cells Directed Against CD19 for Relapsed/Refractory CD19 + Leukemia	Biological : Patient Derived CD19 specific CAR T cells also expressing an EGFRt	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
	Hématologie	Hématologie NCT02247609 Hématologie NCT03207178 Hématologie NCT02652910 Hématologie NCT02819583 Hématologie NCT03125577 Hématologie NCT02349698 Hématologie NCT03118180 Hématologie NCT03098355 Hématologie NCT03098355 Hématologie NCT03191773 Hématologie NCT02081937 Hématologie NCT02772198 Hématologie NCT03050190	Hématologie NCT02247609 Evaluation of 4th Generation Safety-designed CAR T Cells Targeting High-risk and Refractory B Cell Lymphomas Sequential Infusion of Anti-CD19 and Anti-CD20 CAR-T Cells Against Relapsed and Refractory B-cell Lymphoma Hématologie NCT02652910 Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma Hématologie NCT02819583 CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma Hématologie NCT03125577 Combination CAR-T Cell Therapy Targeting Hematological Malignancies Hématologie NCT03349698 A Clinical Research of CAR T Cells Targeting CD19 Positive Malignant B-cell Derived Leukemia and Lymphoma Hématologie NCT03118180 CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma Hématologie NCT02685670 Competitive Transfer of αCD19-TCR2-CD28 and αCD19-TCR2-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma Hématologie NCT03098355 Interleukin-2 Following 4SCAR19/22 T Cells Targeting Refractory and/or Recurrent B Cell Malignancies Hématologie NCT03191773 A Study of Anti-CD19 CAR-T Cell Immunotherapy for Refractory /Relapsed B Cell Malignancies Hématologie NCT0272198 T-cells Expressing Anti-CD19 CAR in Pediatric and Young Adults with B-cell Malignancies Hématologie NCT0206466 A Pediatric and Young Adult Trial of Genetically Modified T Cells Directed Against CD19 for	Hematologie NC1031/3417 Sately and Enticacy Evaluation of Int S CAR-T Cells (M ISCAR-T) (Significance of Evaluation of Afth Generation Safety-designed CAR T Cells Targeting High-risk and Refractory B Cell Genetic: Anti-CD19 CAR-T cells (Significance of Evaluation of Afth Generation Safety-designed CAR T Cells Against Relapsed and Refractory B-cell Biological: Mixed CD19/CD20 CAR-T Transfer Lymphoma (Significance of CAR-T Cells Information) (Signi	Hématologie NC103/7917 Selection of 4th Generation Safety-designed CAR T Cells Targeting High-risk and Refractory B Cell Genetic : Anti-CD19 CAR T cells Lymphoma Genetic : Anti-CD19 CAR T cells Carpeting Lymphoma Biological : Mixed CD19/CD20 CAR-T cells Adulte Lymphoma Drug : CD19 CAR-T cells CAR-T Transfer Adulte Drug : CD19 CAR-T cells Against Relapsed and Refractory B-cell Biological : Mixed CD19/CD20 CAR-T transfer Adulte Drug : CD19 CAR-T cells CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma Drug : CD19 CAR-T cells Adulte Drug : CD19 CAR-T cells CAR-T cells Drug : CD19 CAR

CD19	Hématologie	NCT02851589	Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma	Biological : PCAR-019 (anti-CD19 CAR-T cells)	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT03166878	A Study Evaluating UCART019 in Patients with Relapsed or Refractory CD19 + Leukemia and Lymphoma	Biological : UCART019	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02644655	Immunotherapy Using Autologous T Cell-Engineered with CD19-specific Chimeric Antigen Receptor for the Treatment of Recurrent /Refractory B Cell Leukemia	Biological : CD19-specific chimeric antigen receptor	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT03142646	Safety and Efficacy Evaluation of IM19 CAR-T Cells	Biological : IM19 CAR-T	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02935543	CART19 in Patient with ALL	Biological : CART 19	Adulte	Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02822326	Phase I Study of CD19-CAR-T2 Cells for Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory CD19 + Acute Leukemia	Biological : CD19-CAR-T2 Cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19 + ALL	Biological : allogeneic CART-19	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02965092	CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients with Acute Lymphocytic Leukemia	Genetic : Second generation CAR-T cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory CD19 + Leukemia and Lymphoma	Biological : CART-19	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03029338	CD19 CAR T Cells in Patients with Relapsed or Refractory CD19 Positive B-cell Lymphoma	Biological : CD19 CAR T cells	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03064269	CAR-T Therapy for Central Nervous System B-cell Acute Lymphocytic Leukemia	Biological : CD19 CAR-T cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02975687	CD19 CAR T Cells in Patients with Resistant or Refractory CD19 + Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : CD19 CAR T cells	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients with CD19 + B-cell Lymphoma	Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine Biological : CART-19	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine Biological : CART-19 cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02842138	Autologous CD19 CAR T Cells in Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma	Biological : autologous anti-CD19 CAR T cells	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : CART-19	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01747486	CD19 Redirected Autologous T Cells	Biological : CART-19	Adulte	Phase 2
	1	1	I.			

CD19	Hématologie	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients with CD19 + Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	Biological : Adult differentiated autologous T-cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	Biological : CART-19 cells	Adulte	Phase 2
CD19	Hématologie	NCT03070327	BCMA Targeted CAR T Cells for the Treatment of Multiple Myeloma	Biological : EGFRt/BCMA-41BBz CAR T cell Drug : Cyclophosphamide	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03085173	A Trial of "Armored" CAR T Cells Targeting CD19 For Patients with Relapsed CLL	Biological : EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T cells	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02443831	CARPALL : Immunotherapy with CD19 CAR T-cells for CD19 + Haematological Malignancies	Procedure: Leukapheresis Drug: Lymphodepletion with fludarabine Drug: Lymphodepletion with cyclophosphamide Biological: CD19 CAR T-cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	Biological : CART-19 T cells	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02529813	CD19 + CAR T Cells for Lymphoid Malignancies	Drug : Fludarabine monophosphate Drug : Cyclophosphamide Procedure : T Cell Infusion	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients with Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19 + Lymphomas	Biological : CART-19	Adulte	Phase 2
CD19	Hématologie	NCT03208556	Safety and Efficacy of iPD1 CD19 eCAR T Cells in Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma	Biological : iPD1 CD19 eCAR T cells Drug : Fludarabine and cyclophosphamide	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02968472	A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia	Genetic : prophylactic 4SCAR19 cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : CART-19	Adulte	Phase 2
CD19	Hématologie	NCT03155191	Study of TBI-1501 for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : TBI-1501	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02659943	T Cells Expressing a Fully-human AntiCD19 Chimeric Antigen Receptor for Treating B-cell Malignancies	Biological : Anti-CD19-CAR T cells Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT00924326	CAR T Cell Receptor Immunotherapy for Patients with B-cell Lymphoma	Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide Biological : Anti-CD19-CAR PBL	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03076437	Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Transduced T Cell Therapy for Patients with B Cell Malignancies	Combination Product : Drugs and Anti-CD19-CAR transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2

CD19	Hématologie	NCT02146924	Cellular Immunotherapy in Treating Patients with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Other : laboratory biomarker analysis Biological : Chimeric Antigen Receptor T- Cell Therapy	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	Biological : CTL019 T-cells	Pédiatrie	Phase 2
CD19	Hématologie	NCT01853631	Activated T-Cells Expressing 2nd or 3rd Generation CD19-Specific CAR, Advanced B-Cell NHL, ALL, and CLL (SAGAN)	Biological : CD19 CAR T Cells Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01865617	Laboratory Treated T Cells in Treating Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : Autologous Anti-CD19CAR-4-1BB- CD3zeta-EGFRt-expressing T Lymphocytes Other : Laboratory Biomarker Analysis	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02456350	Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Transduced T Cell Therapy for Patients with B Cell Malignancies	Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide Biological : Anti-CD19-CAR transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01087294	Administration of Anti-CD19-chimeric-antigen-receptor-transduced T Cells From the Original Transplant Donor to Patients with Recurrent or Persistent B-cell Malignancies After Allogeneic Stem Cell Transplantation	Procedure : Allogeneic stem cell transplant Biological : Anti-CD19-chimeric-antigen- receptor- transduced T cell Drug : Cyclophosphamide Drug : Pentostatin	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02650999	Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy for Relapsed or Refractory CD19 + Lymphomas	Drug : Pembrolizumab	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02892695	PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients with CD19 Positive Leukemia and Lymphoma	Biological : anti-CD19 CAR-NK cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT01840566	High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Infusion of Chimeric Antigen Receptor (CAR) Modified T-Cells Directed Against CD19 + B-Cells for Relapsed and Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Drug : Carmustine Drug : Etoposide Drug : Cytarabine Drug : Melphalan Biological : Pegfilgrastim Biological : 19-28z T CELLS Procedure : Autologous Stem Cell Transplantation	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01683279	A Pediatric Trial of Genetically Modified Autologous T Cells Directed Against CD19 for Relapsed CD19 + Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : Autologous CD19 CAR + EGFTt + T cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02431988	Evaluation of CAR19 T-cells as an Optimal Bridge to Allogeneic Transplantation	Procedure : Leukapheresis Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine Biological : CAR19 T-Cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02706405	JCAR014 and Durvalumab in Treating Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	Biological : Autologous Anti-CD19CAR-4-1BB- CD3zeta-EGFRt-expressing CD4 + /CD8 + Central Memory T-lymphocytes JCAR014 Drug :	Adulte	Phase 1

				Cyclophosphamide Biological : Durvalumab Drug : Fludarabine Phosphate Other : Laboratory Biomarker Analysis Other : Pharmacological Study		
CD19	Hématologie	NCT02050347	Activated T Lymphocytes Expressing CARs, Relapsed CD19 + Malignancies Post-Allo HSCT(CARPASCIO)	Genetic : CD19.CAR-CD28Z T Cells - dose escalation 2 Genetic : CD19.CAR-CD28Z T Cells - dose escalation 1	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02631044	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	Biological : JCAR017 single-dose schedule Biological : JCAR017 2-dose schedule	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02215967	Study of T Cells Targeting B-Cell Maturation Antigen for Previously Treated Multiple Myeloma	Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine Biological : Anti-BCMA CAR T cells	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02374333	Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients with Relapsed or Refractory CD19 + Leukemia and Lymphoma Previously Treated with Cell Therapy	Biological : huCART19	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT03056339	Umbilical & Cord Blood (CB)- Derived CAR-Engineered NK Cells for B Lymphoid Malignancies	Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide Drug : Mesna Biological : iC9/CAR.19/IL15-Transduced CB-NK Cells Drug : AP1903	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT00586391	CD19 Chimeric Receptor Expressing T Lymphocytes In B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma, ALL & CLL	Genetic : CD19CAR-28-zeta T cells Drug : Ipilimumab	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02893189	CAR19 Donor Lymphocytes for Relapsed CD19 + Malignancies Following Allogeneic Transplantation	Genetic : Infusion of modified CAR19 T-cells (4G7- CARD T-cells)	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02746952	Dose Escalation Study of UCART19 in Adult Patients with Relapsed / Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia	Genetic : UCART19	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	Genetic: CTL019	Adulte	Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02348216	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non- Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1)	Biological : KTE-C19	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02614066	A Study Evaluating KTE-C19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)	Biological : KTE-C19	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02625480	A Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : KTE-C19	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT02926833	A Study Evaluating KTE-C19 in Combination with Atezolizumab in Subjects with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	Biological : KTE-C19 Drug : atezolizumab (anti-PD-L1)	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19	Hématologie	NCT01318317	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy After Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating	Procedure : peripheral blood stem cell transplantation	Adulte	Phase 1

			Patients with High-Risk, Intermediate-Grade, B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	(PBSCT) Biological : filgrastim Genetic : polymerase chain reaction Biological : rituximab Biological : genetically engineered lymphocyte therapy Other : laboratory biomarker analysis Drug : plerixafor Procedure : autologous hematopoietic stem cell transplantation		Phase 2
CD19	Tumeurs solides	NCT02208362	Genetically Modified T-cells in Treating Patients with Recurrent or Refractory Malignant Glioma	Biological: IL13Rα2-specific, hinge-optimized, 41BB-costimulatory CAR/truncated CD19-expressing Autologous T lymphocytes Other: laboratory biomarker analysis Other: quality-of-life assessment Procedure: Magnetic Resonance Imaging Procedure: Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Biological: IL13Rα2-specific, hinge-optimized, 41BB-costimulatory CAR/truncated CD19-expressing Autologous T lymphocytes	Adulte	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01860937	T-Lymphocytes Genetically Targeted to the B-Cell Specific Antigen CD19 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Procedure : leukapheresis or collection of PBMCs Drug : cyclophosphamide based chemotherapy regimens Biological : modified T cells	Pédiatrie	Phase 1
CD19	Hématologie	NCT01044069	Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) Treated with Autologous T Cells Genetically Targeted to the B Cell Specific Antigen CD19	Biological : gene-modified T cells targeted	Adulte	Phase 1
CD19ou20	Hématologie	NCT02846584	a Clinical Research of Sequential CAR-T Bridging HSCT in the Treatment of Relapse/Refractory B-cell Malignancies	Biological : CD19 or CD20 CAR T cells briging HSCT	Pédiatrie	Phase 2
CD19&22	Hématologie	NCT02903810	Combination Transfer of αCD19-TCRz-41BB and αCD22-TCRz-41BB CAR-T Cells for B-cell Hematologic Malignancy	Biological : Mixed CAR-T Transfer	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD19&22	Hématologie	NCT03185494	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22	Biological : anti-CD19/22-CAR vector-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD20	Hématologie	NCT02710149	A Clinical Research of CD20-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies	Biological : Anti-CD20-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD20	Hématologie	NCT02965157	Pilot Study of Anti-CD20-CAR-engineered T Cells in Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory CD20 + Lymphoma	Biological : CART20	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD20	Hématologie	NCT01735604	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients with Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy	Biological : anti-CD20-CAR vector-transduced autologous T cells Other : genetically engineered lymphocyte therapy	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD22	Hématologie	NCT02935153	A Clinical Research of CD22-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies	Biological : Anti-CD22-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2

CD22	Hématologie	NCT02650414	CD22 Redirected Autologous T Cells for ALL	Biological : CART22 cells transduced with a lentiviral vector to express anti-CD22 scFv TCRz :41BB	Pédiatrie	Phase 1
CD22	Hématologie	NCT02721407	Anti-CD22 CAR-T Therapy for CD19-refractory or Resistant Lymphoma Patients	Drug : Retroviral vector-transduced autologous T cells to express CD22-specific CARs	Adulte	Phase 1
CD22	Hématologie	NCT02315612	Anti-CD22 Chimeric Receptor T Cells in Pediatric and Young Adults with Recurrent or Refractory CD22-expressing B Cell Malignancies	Biological : CD22-CAR	Pédiatrie	Phase 1
CD28	Hématologie	NCT00881920	Kappa-CD28 T Lymphocytes, Chronic Lymphocytic Leukemia, B-cell Lymphoma or Multiple Myeloma, CHARKALL	Biological : Kappa CD28 T cells	Adulte	Phase 1
CD30	Hématologie	NCT02259556	CD30-directed Chimeric Antigen Receptor T (CART30) Therapy in Relapsed and Refractory CD30 Positive Lymphomas	Biological : CART30	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD30	Hématologie	NCT02958410	A Clinical Research of CD30-Targeted CAR-T in Lymphocyte Malignancies	Biological : Anti-CD30-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD30	Hématologie	NCT02274584	CAR T Cells Targeting CD30 Positive Lymphomas (4SCAR30273)	Genetic : Anti-CD30 CAR T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD30	Hématologie	NCT02917083	CD30 CAR T Cells, Relapsed CD30 Expressing Lymphoma (RELY-30)	Genetic : CAR T Cells Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine	Pédiatrie	Phase 1
CD30	Hématologie	NCT01316146	Administration of T Lymphocytes for Hodgkin's Lymphoma and Non-Hodgkin's Lymphoma (CART CD30)	Drug: CAR.CD30 T cells	Pédiatrie	Phase 1
CD30	Hématologie	NCT03049449	T Cells Expressing a Fully-Human Anti-CD30 Chimeric Antigen Receptor for Treating CD30-Expressing Lymphomas	Biological : Anti-CD30-CAR T cells Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine	Adulte	Phase 1
CD30	Hématologie	NCT02663297	Administration of T Lymphocytes for Prevention of Relapse of Lymphomas	Drug : ATLCAR.CD30 cells	Pédiatrie	Phase 1
CD30	Hématologie	NCT02690545	Study of CD30 CAR for Relapsed/Refractory CD30 + HL and CD30 + NHL	Biological : ATLCAR.CD30 cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD33	Hématologie	NCT01864902	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory CD33 Positive Acute Myeloid Leukemia by CART-33	Biological : CART33 cells Biological : anti-CD33 CART Biological : anti-CD33 CAR T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD33	Hématologie	NCT02958397	A Clinical Research of CD33-Targeted CAR-T in Myeloid Malignancies	Biological : Anti-CD33-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
CD33	Hématologie	NCT02799680	Allogeneic CART-33 for Relapsed/Refractory CD33 + AML	Biological : allogeneic CART-33	Adulte	Phase 1
CD33	Hématologie	NCT02944162	CAR-pNK Cell Immunotherapy for Relapsed/Refractory CD33 + AML	Biological : anti-CD33 CAR-NK cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2

CD7	Hématologie	NCT02742727	CAR-pNK Cell Immunotherapy in CD7 Positive Leukemia and Lymphoma	Biological : anti-CD7 CAR-pNK cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
CD70	Tumeurs solides	NCT02830724	Administering Peripheral Blood Lymphocytes Transduced with a CD70-Binding Chimeric Antigen Receptor to People with CD70 Expressing Cancers	Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine Drug : Aldesleukin Biological : Anti-hCD70 CAR PBL	Adulte	Phase 1 Phase 2
CEA	Tumeurs solides	NCT02850536	CAR-T Hepatic Artery Infusions for CEA-Expressing Liver Metastases	Biological : anti-CEA CAR-T cells	Adulte	Phase 1
CEA	Tumeurs solides	NCT02416466	CAR-T Hepatic Artery Infusions and Sir-Spheres for Liver Metastases	Biological : anti-CEA CAR-T cells Device : Sir- Spheres	Adulte	Phase 1
CEA	Tumeurs solides	NCT02349724	A Clinical Research of CAR T Cells Targeting CEA Positive Cancer	Biological : Anti-CEA-CAR T	Adulte	Phase 1
cMET	Tumeurs solides	NCT01837602	cMet CAR RNA T Cells Targeting Breast Cancer	Biological : cMet RNA CAR T cells	Adulte	Phase 1
EGFR	Tumeurs solides	NCT03182816	CTLA-4 and PD-1 Antibodies Expressing EGFR-CAR-T Cells for EGFR Positive Advanced Solid Tumor	Biological : anti-CTLA-4/PD-1 expressing EGFR- CAR-T	Adulte	Phase 1 Phase 2
EGFR	Tumeurs solides	NCT03152435	EGFR CART Cells for Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Biological : EGFR CART	Adulte	Phase 1 Phase 2
EGFR	Tumeurs solides	NCT01869166	Treatment of Chemotherapy Refractory EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor) Positive Advanced Solid Tumors (CART-EGFR)	Biological : CART-EGFR	Adulte	Phase 1 Phase 2
EGFR	Tumeurs solides	NCT01454596	CAR T Cell Receptor Immunotherapy Targeting EGFRvIII for Patients with Malignant Gliomas Expressing EGFRvIII	Biological : Anti-EGFRvIII CAR transduced PBL Drug : Aldesleukin Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide	Adulte	Phase 1 Phase 2
EGFR	Tumeurs solides	NCT02844062	Pilot Study of Autologous Anti-EGFRvIII CAR T Cells in Recurrent Glioblastoma Multiforme	Biological : anti-EGFRvIII CAR T cells Drug : cyclophosphamide Drug : Fludarabine	Adulte	Phase 1
EGFR	Tumeurs solides	NCT02664363	EGFRvIII CAR T Cells for Newly-Diagnosed GBM	Biological : EGFRvIII CAR T cells	Adulte	Phase 1
EpCAM	Tumeurs solides	NCT03013712	A Clinical Research of CAR T Cells Targeting EpCAM Positive Cancer	Biological : CAR-T cell immunotherapy	Adulte	Phase 1 Phase 2
EpCAM	Tumeurs solides	NCT02915445	EpCAM CAR-T for Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma and Breast Cancer	Biological : CAR-T cells recognizing EpCAM	Adulte	Phase 1
EphA2	Tumeurs solides	NCT02575261	CAR-T Cell Immunotherapy for EphA2 Positive Malignant Glioma Patients	Biological : CAR-T cell immunotherapy	Adulte	Phase 1 Phase 2
FAP	Tumeurs solides	NCT01722149	Re-directed T Cells for the Treatment (FAP)-Positive Malignant Pleural Mesothelioma	Genetic : Adoptive Transfer of re-directed T cells	Adulte	Phase 1

GD2	Tumeurs solides	NCT02992210	Study on GD2 Positive Solid Tumors by 4SCAR-GD2	Genetic : 4SCAR-GD2	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
GD2	Tumeurs solides	NCT02761915	A Cancer Research UK Trial of Anti-GD2 T-cells (1RG-CART)	Genetic: 1RG-CART/m^2 (Dose Level 1) Genetic: 1RG-CART/m^2 (Dose Level 2) Genetic: 1RG-CART/m^2 (Dose Level 3) Genetic: 1RG-CART/m^2 (Dose Level 4) Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Genetic: 1RG-CART/m^2 (Dose Level 5)	Pédiatrie	Phase 1
GD2	Tumeurs solides	NCT02765243	Anti-GD2 4th Generation CART Cells Targeting Refractory and/or Recurrent Neuroblastoma	Biological : Anti-GD2 CART	Pédiatrie	Phase 2
GD2	Tumeurs solides	NCT01822652	3rd Generation GD-2 Chimeric Antigen Receptor and iCaspase Suicide Safety Switch, Neuroblastoma, GRAIN	Genetic: iC9-GD2 T Cell Lymphocytes-frozen cells Genetic: iC9-GD2 T Cell Lymphocytes-fresh cells Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Drug: pembrolizumab Genetic: iC9-GD2 T Cell Lymphocytes-fresh cells	Pédiatrie	Phase 1
GD2	Tumeurs solides	NCT01953900	iC9-GD2-CAR-VZV-CTLs/Refractory or Metastatic GD2-positive Sarcoma/VEGAS	Genetic : GD2 T cells Biological : VZV vaccine	Pédiatrie	Phase 1
GPC3	Tumeurs solides	NCT02723942	CAR-T Cell Immunotherapy for HCC Targeting GPC3	Biological : CAR-T cell immunotherapy	Adulte	Phase 1 Phase 2
GPC3	Tumeurs solides	NCT03130712	A Study of GPC3-targeted T Cells by Intratumor Injection for Advanced HCC (GPC3-CART)	Drug : GPC3-CART cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
GPC3	Tumeurs solides	NCT03198546	GPC3-T2-CAR-T Cells for Immunotherapy of Cancer with GPC3 Expression	Biological : GPC3 targeting CAR-T cells	Adulte	Phase 1
GPC3	Tumeurs solides	NCT02876978	Anti-GPC3 CAR T for Recurrent or Refractory Lung Squamous Cell Carcinoma	Genetic : CAR-GPC3 T Cells Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide	Adulte	Phase 1
HER2	Tumeurs solides	NCT02713984	A Clinical Research of CAR T Cells Targeting HER2 Positive Cancer	Biological : Anti-HER2 CAR-T	Adulte	Phase 1 Phase 2
HER2	Tumeurs solides	NCT02547961	Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Breast Cancer	Biological : HER-2-targeting CAR T Cells infusion	Adulte	Phase 1 Phase 2
EGFR	Tumeurs solides	NCT02873390	PD-1 Antibody Expressing CAR-T Cells for EGFR Family Member Positive Advanced Solid Tumor	Biological : HerinCAR-PD1 cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
EGFR	Tumeurs solides	NCT02862028	PD-1 Antibody Expressing CAR-T Cells for EGFR Family Member Positive Advanced Solid Tumor (Lung, Liver and Stomach)	Biological : HerinCAR-PD1 cells	Adulte	Phase 1 Phase 2

HER2	Tumeurs solides	NCT02442297	T Cells Expressing HER2-specific Chimeric Antigen Receptors(CAR) for Patients with Glioblastoma	Genetic : HER2-specific T cells	Adulte	Phase 1
HER2	Tumeurs solides	NCT00902044	Her2 Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells in Advanced Sarcoma	Genetic : Autologous HER2-specific T cells Drug : Fludarabine Drug : Cyclophosphamide	Pédiatrie	Phase 1
HER2	Tumeurs solides	NCT01109095	CMV-specific Cytotoxic T Lymphocytes Expressing CAR Targeting HER2 in Patients with GBM	Genetic : Genetically modified HER.CAR CMV- specific CTLs	Pédiatrie	Phase 1
HER2	Tumeurs solides	NCT00889954	Her2 and TGFBeta CTLs in Treatment of Her2 Positive Malignancy	Biological : TGFBeta resistant HER2/EBV-CTLs	Pédiatrie	Phase 1
lgT	Tumeurs solides	NCT03170141	4SCAR-IgT Against Glioblastoma Multiform	Biological : GBM-specific CAR-IgT cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
LeY	Hématologie	NCT02958384	A Clinical Research of LeY-Targeted CAR-T in Myeloid Malignancies	Biological : Anti-LeY-CAR-transduced T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
LMP1	Tumeurs solides	NCT02980315	A New EBV Related Technologies of T Cells in Treating Malignant Tumors and Clinical Application	Other : CAR-T cells	Pédiatrie	Phase 1 Phase 2
mesothéline	Tumeurs solides	NCT03030001	PD-1 Antibody Expressing CAR T Cells for Mesothelin Positive Advanced Malignancies	Biological : PD-1 antibody expressing mesothelin specific CAR-T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
mesothéline	Tumeurs solides	NCT03182803	CTLA-4 and PD-1 Antibodies Expressing Mesothelin-CAR-T Cells for Mesothelin Positive Advanced Solid Tumor	Biological : CTLA-4/PD-1 antibodies expressing mesoCAR-T	Adulte	Phase 1 Phase 2
mesothéline	Tumeurs solides	NCT02706782	A Study of Mesothelin Redirected Autologous T Cells for Advanced Pancreatic Carcinoma	Drug : TAI-meso-CART	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT02930993	Anti-mesothelin CAR T Cells for Patients with Recurrent or Metastatic Malignant Tumors	Biological : anti-mesothelin CAR T cells	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer	Biological : CART-meso-19 T cells Drug : Cyclophosphamide	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT03054298	CAR T Cells in Mesothelin Expressing Cancers	Biological : Hu-CART meso cells	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT02580747	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART-meso	Biological : anti-meso-CAR vector transduced T cells	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT01897415	Autologous Redirected RNA Meso CAR T Cells for Pancreatic Cancer	Biological : Autologous T cells transfected with chimeric anti-mesothelin immunoreceptor SS1	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT01583686	CAR T Cell Receptor Immunotherapy Targeting Mesothelin for Patients with Metastatic Cancer	Drug : Fludarabine Biological : Anti-mesothelin CAR Drug : Cycolphosphamide Drug : Aldesleukin	Adulte	Phase 1 Phase 2

mesothéline	Tumeurs solides	NCT02792114	T-Cell Therapy for Advanced Breast Cancer	Drug : Cyclophosphamide Biological : Mesothelin- targeted T cells Drug : AP1903	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT02414269	Malignant Pleural Disease Treated with Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin	Genetic : iCasp9M28z T cell infusions Drug : cyclophosphamide	Adulte	Phase 1
mesothéline	Tumeurs solides	NCT01355965	Autologous Redirected RNA Meso-CIR T Cells	Biological : Autologous T cells	Adulte	Phase 1
MG7	Tumeurs solides	NCT02862704	A Study of MG7 Redirected Autologous T Cells for Advanced MG7 Positive Liver Metastases (MG7-CART)	Biological : MG7-CART	Adulte	Phase 1 Phase 2
MUC1	Tumeurs solides	NCT03179007	CTLA-4 and PD-1 Antibodies Expressing MUC1-CAR-T Cells for MUC1 Positive Advanced Solid Tumor	Biological : Anti-CTLA-4/PD-1 expressing MUC1- CAR-T	Adulte	Phase 1 Phase 2
MUC1	Tumeurs solides	NCT02617134	CAR-T Cell Immunotherapy in MUC1 Positive Solid Tumor	Biological : anti-MUC1 CAR-T cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
MUC1	Tumeurs solides	NCT02587689	Phase I/II Study of Anti-Mucin1 (MUC1) CAR T Cells for Patients with MUC1 + Advanced Refractory Solid Tumor	Biological : anti-MUC1 CAR T Cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
MUC1	Tumeurs solides	NCT02839954	CAR-pNK Cell Immunotherapy in MUC1 Positive Relapsed or Refractory Solid Tumor	Biological : anti-MUC1 CAR-pNK cells	Adulte	Phase 1 Phase 2
MULTI target	Tumeurs solides	NCT02959151	A Study of Chimeric Antigen Receptor T Cells Combined with Interventional Therapy in Advanced Liver Malignancy	Drug : CAR-T cell	Adulte	Phase 1 Phase 2
MULTI target	Tumeurs solides	NCT03198052	PSCA/MUC1/PD-L1/CD80/86-CAR-T Cells Immunotherapy Against Cancers	Genetic : PSCA,MUC1,PD-L1,or CD80/86 targeting CAR-T cells	Adulte	Phase 1
MULTI target	Hématologie	NCT03121625	CAR-T Therapy in Relapsed or Refractory Haematopoietic and Lymphoid Malignancies	Biological : Autologous CAR-T	Pédiatrie	Phase 1
MULTI target	Hématologie	NCT03196830	CAR-T for R/R B-NHL	Biological : CAR-T	Pédiatrie	Phase 2
MULTI target	Hématologie	NCT02186860	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia	Biological : Third generation CAR-T cells	Adulte	Phase 1
NKG2D	Hématologie	NCT02203825	Safety Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T-cells Targeting NKG2D-Ligands	Biological: CM-CS1 T-cell infusion	Adulte	Phase 1
NKG2D	Hématologie et tumeurs solides	NCT03018405	A Dose Escalation Phase I Study to Assess the Safety and Clinical Activity of Multiple Cancer Indications	Biological : NKR-2 cells	Adulte	Phase 1
PDL1	Tumeurs solides	NCT02937844	Pilot Study of Autologous Chimeric Switch Receptor Modified T Cells in Recurrent Glioblastoma Multiforme	Biological : Anti-PD-L1 CSR T cells Drug : Cyclophosphamide Drug : Fludarabine	Adulte	Phase 1

PSCA	Tumeurs solides	NCT02744287	Prostate Stem Cell Antigen (PSCA)-Specific CAR T Cells In Subjects with Non-Resectable Pancreatic Cancer	Biological : BPX-601 Drug : Rimiducid	Adulte	Phase 1
PSMA	Tumeurs solides	NCT03185468	Intervention of Bladder Cancer by CAR-T	Genetic : 4SCAR-PSMA Genetic : 4SCAR-FRa	Adulte	Phase 1 Phase 2
PSMA	Tumeurs solides	NCT03089203	CART-PSMA-TGFβRDN Cells for Castrate-Resistant Prostate Cancer	Biological : CART T cells Biological : CART T cells Drug : Cyclophosphamide 1 g/m^2 Biological : CART T cells	Adulte	Phase 1
ROR1	Hématologie et tumeurs solides	NCT02706392	Genetically Modified T-Cell Therapy in Treating Patients with Advanced ROR1 + Malignancies	Other: Laboratory Biomarker Analysis Biological: ROR1 CAR-specific Autologous T-Lymphocytes	Adulte	Phase 1

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Institut national du cancer, « Immunothérapie : mode d'action Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique », [Internet], 2017. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action.
- 2. Institute for Clinical and Economic Review (ICER), « Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for BCell Cancers: Effectiveness and Value » [Internet], 2017. Disponible sur: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Draft_Evidence_Re port_121917.pdf
- 3. U.S. Food and drug administration, « FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma » [Internet], 09/2017. Disponible sur: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm574305.htm
- 4. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A., Punt C.J.A., Haanen J.B., Marmol M. *et al.*, « Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab with Standard-of-care Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma », *J. Clin. Oncol.*, 31 (5), 2013, p. 616-622.
- 5. Institut national du cancer, « Le Plan cancer 2009-2013 » [Internet]. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013
- 6. U.S. Food and Drug Administration, « Approved Products YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) » [Internet], 02/2018. Disponible sur :
- https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGene TherapyProducts/ApprovedProducts/ucm581222.htm
- 7. U.S. Food and Drug Administration, « Approved Products KYMRIAH (tisagenlecleucel) » [Internet], 03/2018. Disponible sur :
- https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGene TherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm
- 8. European Medicines Agency, « Find medicine Opdivo » [Internet]. Disponible sur :
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/me dicines/human/medicines/003985/human_med_001876.js p&mid=WC0b01ac058001d124
- 9. European Medicines Agency, « Find medicine Keytruda » [Internet]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 10. European Medicines Agency, « Find medicine Tecentriq » [Internet]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004143/human_med_002166.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 11. European Medicines Agency, «Find medicine -Bavencio » [Internet]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/me

- dicines/human/medicines/004338/human_med_002157.js p&mid=WC0b01ac058001d124
- 12. European Medicines Agency, « Find medicine Yervoy » [Internet]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human_med_001465.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 13. European Medicines Agency, « Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man » [Internet], 2017. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf
- 14. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B. *et al.*, « Nivolumab *versus* Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma who Progressed after anti-CTLA-4 Treatment (CheckMate 037): a Randomised, Controlled, Open-label, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, 16 (4), 2015, p.375-384.
- 15. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L. *et al.*, « Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation », *N. Engl. J. Med.*, 372 (4), 2015, p. 320-330.
- 16. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. *et al.*, « Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, 373 (1), 2015, p. 23-34.
- 17. Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K.F., McDermott D.F. *et al.*, « Combined Nivolumab and Ipilimumab *versus* Ipilimumab Alone in Patients with Advanced Melanoma: 2-Year Overall Survival Outcomes in a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial », *Lancet Oncol.*, 17 (11), 2016, p. 1558-1568.
- 18. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E.E., Poddubskaya E. *et al.*, « Nivolumab *versus* Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, 373 (2), 2015, p. 123-135.
- 19. Rizvi N.A., Mazières J., Planchard D., Stinchcombe T.E., Dy G.K., Antonia S.J. *et al.*, « Activity and Safety of Nivolumab, an Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor, for Patients with Advanced, Refractory Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 063): a Phase 2, Single-Arm Trial », *Lancet Oncol.*, 16 (3), 2015, p. 257-265.
- 20. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. *et al.*, « Nivolumab *versus* Docetaxel in Advanced Nonsquamous non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, 373 (17), 2015, p. 1627-1639.
- 21. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S. *et al.*, « Nivolumab *versus* Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma », *N. Engl. J. Med.*, 373 (19), 2015, p. 1803-1813.
- 22. Timmerman J.M., Engert A., Younes A., Santoro A., Armand P., Fanale M.A. *et al.*, « Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma », *Blood*, 128 (22), 2016, p. 1110.

- 23. Ansell S., Gutierrez M.E., Shipp M.A., Gladstone D., Moskowitz A., Borello I. *et al.*, « A Phase 1 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab for Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies (CheckMate 039) », *Blood*, 128 (22), 2016, p. 183.
- 24. Ferris R.L., Blumenschein G.J., Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L. *et al.*, « Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck », *N. Engl. J. Med.*, 375 (19), 2016, p.1856-1867.
- 25. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J. *et al.*, « Nivolumab in Metastatic Urothelial Carcinoma after Platinum Therapy (CheckMate 275): a Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial », *Lancet Oncol.*, 18 (3), 2017, p. 312-322.
- 26. Sharma P., Callahan M.K., Bono P., Kim J., Spiliopoulou P., Calvo E. *et al.*, « Nivolumab Monotherapy in Recurrent Metastatic Urothelial Carcinoma (CheckMate 032): a Multicentre, Open-Label, Two-Stage, Multi-Arm, Phase 1/2 Trial », *Lancet Oncol.*, 17 (11), 2016, p. 1590-1598.
- 27. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. *et al.*, « Pembrolizumab *versus* Ipilimumab in Advanced Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, 372 (26), 2015, p. 2521-2532.
- 28. Ribas A., Puzanov I., Dummer R., Schadendorf D., Hamid O., Robert C. *et al.*, « Pembrolizumab *versus* Investigator-Choice Chemotherapy for Ipilimumab-Refractory Melanoma (KEYNOTE-002): a Randomised, Controlled, Phase 2 Trial », *Lancet Oncol.*, 16 (8), 2015, p. 908-918.
- 29. Daud Al., Wolchok J.D., Robert C., Hwu W.-J., Weber J.S., Ribas A. *et al.*, « Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma », *J. Clin. Oncol.*, 34 (34), 2016, p. 4102-4109.
- 30. Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y. *et al.*, « Pembrolizumab *versus* Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): a Randomised Controlled Trial », *Lancet*, 387 (10027), 2016, p. 1540-1550.
- 31. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A. *et al.*, « Pembrolizumab *versus* Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, 375 (19), 2016, p. 1823-1833.
- 32. Moskowitz C.H., Zinzani P.L., Fanale M.A., Armand P., Johnson N.A., Radford J.A. *et al.*, « Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study », *Blood*, 128 (22), 2016, p. 1107.
- 33. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V., Michot J.-M., Zinzani P.L., Kuruvilla J. *et al.*, « Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-Term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study », *Blood*, 128 (22), 2016, p. 1108.
- 34. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T. *et al.*, « First-line Pembrolizumab in Cisplatin-ineligible Patients with Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (KEYNOTE-052): a Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study », *Lancet Oncol.*, 18 (11), 2017, p. 1483-1492.
- 35. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.-L., Fong L. *et al.*, « Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma », *N. Engl. J. Med.*, 376 (11), 2017, p. 1015-1026.

- 36. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U. *et al.*, « Atezolizumab *versus* Chemotherapy in Patients with Platinum-Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor211): a Multicentre, Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial », *Lancet*, 391 (10122), 2018, p.748-757.
- 37. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J. *et al.*, « Atezolizumab as First-Line Treatment in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: a Single-Arm, Multicentre, Phase 2 Trial », *Lancet*, 389 (10064), 2017, p. 67-76.
- 38. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J. *et al.*, « Atezolizumab *versus* Docetaxel in Patients with Previously Treated non-Small-Cell Lung Cancer (OAK): a Phase 3, Open-Label, Multicentre Randomised Controlled Trial », *Lancet*, 389 (10066), 2017, p. 255-265.
- 39. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., Vansteenkiste J., Mazieres J. et al., « Atezolizumab versus Docetaxel for Patients with Previously Treated non-Small-Cell Lung Cancer (POPLAR): a Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Controlled Trial », Lancet, 387 (10030), 2016, p. 1837-1846.
- 40. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. *et al.*, « Avelumab in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma: a Multicentre, Single-Group, Open-Label, Phase 2 Trial », *Lancet Oncol.*, 17 (10), 2016, p. 1374–1385.
- 41. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B. *et al.*, « Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, 363 (8), 2010, p. 711-723.
- 42. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C. *et al.*, « Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, 364 (26), 2011, p. 2517-2526.
- 43. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A., Nasta S.D., Mato A.R., Anak Ö. *et al.*, « Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas », *N. Engl. J. Med.*, 377 (26), 2017, p. 2545-2554.
- 44. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A. *et al.*, « Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, 377 (26), 2017, p. 2531-2544.
- 45. Maude S., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H. *et al.*, « Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, 378 (5), 2018, p. 439-448.
- 46. Nishino M., Ramaiya N.H., Hatabu H., Hodi F.S., « Monitoring Immune-Checkpoint Blockade: Response Evaluation and Biomarker Development », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 14 (11), 2017, p. 655-668.
- 47. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. *et al.*, « Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer », *N. Engl. J. Med.*, 366 (26), 2012, p. 2443-2454.
- 48. Haute autorité de santé (HAS), « Test ompagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation Guide méthodologique » [Internet], 2014. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-devaluation-guide-methodologique

- 49. Mandal R., Chan T.A., « Personalized Oncology Meets Immunology: The Path toward Precision Immunotherapy », Cancer Discov., 6 (7), 2016, p. 703-713.
- 50. Hui R., Garon E.B., Goldman J.W., Leighl N.B., Hellmann M.D., Patnaik A. et al., « Pembrolizumab as First-Line Therapy for Patients with PD-L1-Positive Advanced non-Small Cell Lung Cancer: a Phase 1 Trial », Ann. Oncol., 28 (4), 2017, p. 874-881.
- 51. Rimm D.L., Han G., Taube J.M., Yi E.S., Bridge J.A., Flieder D.B. et al., « A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer », JAMA Oncol., 3 (8), 2017, p. 1051-1058.
- 52. Hirsch F.R., McElhinny A., Stanforth D., Ranger-Moore J., Jansson M., Kulangara K. et al., « PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison », Project. J. Thorac Oncol., 12 (2), 2017, p. 208-222.
- 53. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H,. Shintaku I.P., Taylor E.J.M., Robert L. et al., « PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance », Nature, 515 (7528), 2014, p. 568-571.
- 54. Larimer B.M., Wehrenberg-Klee E., Caraballo A., « Mahmood U. Quantitative CD3 PET Imaging Predicts Tumor Growth Response to Anti-CTLA-4 Therapy », J. Nucl. Med., 57 (10), 2016, p. 1607-1611.
- 55. Larimer B.M, Wehrenberg-Klee E., Dubois F., Mehta A., Kalomeris T., Flaherty K. et al., « Granzyme B PET Imaging as a Predictive Biomarker of Immunotherapy Response », Cancer Res., 77 (9), 2017, p. 2318-2327.
- 56. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J. et al., « Cancer ilmmunology. Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in non-Small Cell Lung Cancer », Science, 348 (6230), 2015, p. 124-128.
- 57. Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A. et al., « Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma », N. Engl. J. Med., 371(23), 2014, p. 2189-2199.
- 58. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M. et al., « First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer », N. Engl. J. Med., 376 (25), 2017, p. 2415-2426.
- 59. Gong J., Wang C., Lee P.P., Chu P., Fakih M. « Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation », J. Natl. Compr. Cancer. Netw., 15 (2), 2017, p. 142-147.
- 60. Santin A.D., Bellone S., Buza N., Choi J., Schwartz P.E., Schlessinger J. et al., « Regression of Chemotherapy-Resistant Polymerase ε (POLE) Ultra-Mutated and MSH6 Hyper-Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab », Clin. Cancer Res., 22 (23), 2016, p. 5682-5687.
- 61. Mehnert J.M., Panda A., Zhong H., Hirshfield K., Damare S., Lane K. et al., « Immune Activation and Response to Pembrolizumab in POLE-Mutant Endometrial Cancer », J. Clin. Invest., 126 (6), 2016, p. 2334-2340.
- 62. Revicki D.A., van den Eertwegh A.J.M., Lorigan P., Lebbe C., Linette G., Ottensmeier C.H. et al., « Health Related Quality of Life Outcomes for Unresectable Stage III or IV Melanoma Patients Receiving Ipilimumab Treatment », Health Qual. Life Outcomes, 10 (66), 2012.

- 63. Brahmer J.R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A. et al., « Health-Related Quality-of-Life Results for Pembrolizumab versus Chemotherapy in Advanced, PD-L1-Positive NSCLC (KEYNOTE-024): a Multicentre, International, Randomised, Open-Label Phase 3 Trial », Lancet Oncol., 18 (12), 2017, 1600-1609.
- 64. Schadendorf D., Larkin J., Wolchok J., Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al., « Health-Related Quality of Life Results from the Phase III CheckMate 067 Study », Eur. J. Cancer, 82, 1990, 2017, p. 80-91.
- 65. Petrella T.M., Robert C., Richtig E., Miller W.H., Masucci G.V., Walpole E. et al., « Patient-Reported Outcomes in KEYNOTE-006, a Randomised Study of Pembrolizumab versus Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma », Eur. J. Cancer, 86, 1990, 2017, p. 115-124.
- 66. Cella D., Grünwald V., Nathan P., Doan J., Dastani H., Taylor F. et al., « Quality of Life in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Given Nivolumab versus Everolimus in CheckMate 025: a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial », Lancet Oncol., 17 (7), 2016, p. 994-1003.
- 67. Berger A.M., Abernethy A.P., Atkinson A., Barsevick A.M, Breitbart W.S., Cella D. et al., « NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-Related Fatigue », J. Natl. Compr. Cancer Netw., 8 (8), 2010, p. 904-931.
- 68. Abdel-Rahman O., Helbling D., Schmidt J., Petrausch U., Giryes A., Mehrabi A. et al., « Treatment-Associated Fatigue in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors; a Systematic Review and Meta-analysis », Clin. Oncol., 28 (10), 2016, p. 127-138.
- 69. Institut national du cancer, « Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV -Synthèse » [Internet], 12/2017. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Expertises-etpublications/Catalogue-des-publications/Patients-atteintsde-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Synthese
- 70. Haute Autorité de santé, « Avis n° 2016.0001/AC/SEESP du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) » [Internet]. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c 2751756/fr/avis-n-2016-0001/ac/seesp-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-hauteautorite-de-sante-sur-l-efficience-de-la-prise-en-chargepar-l-assurance-maladie-de-la-specialite-opdivo-nivolumabdans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecableou-metastatique?xtmc=&xtcr=5
- 71. Haute Autorité de santé, « Avis n° 2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.5123-2 du Code de la santé publique de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) » [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c 2588709/fr/avisn-2016-0002/ac/sem-du-13-janvier-2016-du-college-de-lahaute-autorite-de-sante-en-vue-de-l-inscription-sur-la-listeprevue-a-l-article-l-5123-2-du-code-de-la-sante-publiquede-la-specialite-opdivo-nivolumab-dans-le-traitement-dumelanome-avance-non-resecable-oumetastatique?xtmc=&xtcr=13
- 72. Haute Autorité de santé, « Avis n° 2016.0027/AC/SEESP du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou

- métastatique) » [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751763/fr/avis-n-2016-0027/ac/seesp-du-16-mars-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficience-de-la-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie-de-la-specialite-keytruda-pembrolizumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=6
- 73. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence KEYTRUDA » [Internet], 07/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2780761/fr/keytruda?xtmc=&xtcr= 2
- 74. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence KEYTRUDA CBNPC 1re ligne [Internet], 05/2017. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2774645/fr/keytruda-cbnpc-1ere-ligne?xtmc=&xtcr=3
- 75. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence KEYTRUDA CBNPC 2^e ligne [Internet], 05/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2755875/fr/keytruda-cbnpc-2eme-ligne?xtmc=&xtcr=5
- 76. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1 » [Internet], 03/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639673/fr/keytruda-pembrolizumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=10
- 77. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence KEYTRUDA Mélanome » [Internet], 05/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2769037/fr/keytruda-melanome?xtmc=&xtcr=4
- 78. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence OPDIVO mélanome en association à YERVOY » [Internet], 05/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2770199/fr/opdivo-melanome-en-association-a-yervoy?xtmc=&xtcr=3
- 79. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1 » [Internet], 02/2016. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2612055/fr/opdivo-nivolumabanticorps-anti-pd1
- 80. Haute Autorité de santé, « OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1- Nouvelle indication » [Internet], 04/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2757885/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=2
- 81. Haute Autorité de santé, « OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1 Nouveau médicament » [Internet], 02/2016. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2639665/fr/opdivo-nivolumabanticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=10
- 82. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence OPDIVO Carcinome à cellules rénales », [Internet], 10/2016. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2682094/fr/opdivo-carcinome-acellules-renales?xtmc=&xtcr=8
- 83. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence OPDIVO CBNPC non épidermoïde » [Internet], 01/2017. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2742286/fr/opdivo-cbnpc-nonepidermoide?xtmc=&xtcr=7

- 84. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence YERVOY » [Internet], 11/2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701283/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=5
- 85. Haute Autorité de santé, « YERVOY Nouveau médicament » [Internet], 12/2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1189034/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=6
- 86. Haute Autorité de santé, « YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal Nouvelle indication » [Internet], 11/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal?xtmc=&xtcr=4
- 87. Haute Autorité de santé, « Commission de la transparence YERVOY Mélanome $\mathbf{1}^{re}$ et $\mathbf{2}^{e}$ ligne » [Internet], 06/2017. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2769366/fr/yervoy-melanome-1ere-et-2eme-ligne?xtmc=&xtcr=1
- 88. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/10/2/2012 -1116/jo/texte
- 89. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R. *et al.*, « Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy Against Epithelial Tumors », *Science*, 359 (6371), 2018, p. 91-97.
- 90. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V. *et al.*, « Gut Microbiome Modulates Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Melanoma Patients », *Science*, 359 (6371), 2018, p. 97-103.
- 91. European Medicines Agency, « Pharmacovigilance Post-authorisation safety studies (PASS) » [Internet]. Disponible sur :
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/reg ulation/document_listing/document_listing_000377.jsp&m id=WC0b01ac058066e979
- 92. Bégaud B., Polton D., von Lennep F., « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament » [Internet], 2017. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_m edicaments_mai_2017vf.pdf
- 93. Institut national du cancer, « Les bases de données clinico-biologiques Recherche translationnelle » [Internet], 2014. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-BCB
- 94. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/2016-41/jo/texte
- 95. Institut national du cancer, « Anticancéreux par voie orale Recommandations et outils d'aide à la pratique » [Internet]. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale
- 96. European Medicines Agency, « Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy Registries Workshop » [Internet]. 2018. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/ne ws_and_events/events/2018/01/event_detail_001569.jsp& mid=WC0b01ac058004d5c3

- 97. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION Keytruda [Internet]. 2017. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/20
- 17/125514s031lbl.pdf
- 98. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale (troisième partie : Décrets). Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JO RFTEXT000000631121
- 99. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), « Bonnes pratiques de préparation » [Internet], 2007. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnespratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4
- 100. Société française de pharmacie oncologique (SPO), « Recommandations S.F.P.O. Aadaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique », 2012. Disponible sur :

- https://sfpo.com/wp $content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCr$
- 101. Institut national du cancer, « Le prix des médicaments anticancéreux » [Internet], 2017. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Expertises-etpublications/Catalogue-des-publications/Le-prix-desmedicaments-anticancereux
- 102. Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), « Une nouvelle approche s'impose face à la hausse des prix des médicaments » [Internet], 01/2017. Disponible sur:
- http://www.oecd.org/fr/sante/une-nouvelle-approche-simpose-face-a-la-hausse-des-prix-des-medicaments.htm
- 103. Shuk E., Shoushtari A.N., Luke J. et al., « Patient perspectives on ipilimumab accross the melanoma », Support Care Cancer, 25 (7), 2017, p. 2155-2167.

SITES CONSULTÉS

- Institut national du cancer (INCa)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Site de la Haute Autorité de santé (HAS)
- Assurance maladie (AMELI)
- Base de données publique des médicaments (Min. en charge de la Santé)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)
- Ministère des Solidarités et de la Santé
- Drug Abacus
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)
- ClinicalTrials.gov
- Revue Science

GLOSSAIRE

Ces définitions ont été extraites des sources suivantes : NCI dictionary, site de l'EMA, site du ministère des Solidarités et de la Santé, glossaire de l'ATIH, guide Cancer info sur les traitements du cancer du poumon (INCa, 2017), site de Légifrance, guide méthodologique Test compagnon (HAS, 2014), guide méthodologique Choix pour l'évaluation économique à la HAS (HAS, 2011), site EUPATI, glossaire de l'ANSM, dictionnaire du site e-cancer.fr.

Anticorps bispécifiques: type d'anticorps pouvant se lier à deux antigènes différents en même temps.

Anticorps monoclonaux : anticorps (protéines fabriquées par le système de défense de l'organisme ou système immunitaire) produits en laboratoire, à partir d'un clone de cellules (plusieurs cellules identiques, d'où le terme monoclonal).

Biomarqueurs: molécule biologique retrouvée dans le sang ou un autre liquide corporel, ou dans un tissu organique, qui permet de caractériser un processus normal ou anormal, un état ou une maladie. Un biomarqueur peut être utilisé pour étudier la réponse de l'organisme à un traitement d'une maladie ou d'un état particulier.

Cellules CAR-T: type de traitement dans leguel les lymphocytes T d'un patient sont modifiés au sein d'un laboratoire afin de pouvoir mieux détruire les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T proviennent du sang du patient. Un gène codant pour un récepteur particulier pouvant se lier à une protéine des cellules cancéreuses du patient est ensuite ajouté. Ce récepteur est appelé Chimeric Antigen Receptor (CAR). Les cellules CAR-T, après expansion dans le laboratoire, sont réinjectées au patient.

Études d'efficacité post-autorisation (PAES): études qui ont pour but d'évaluer l'efficacité, dans les pratiques médicales courantes, d'un médicament qui a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché afin d'en confirmer et/ou d'en clarifier les bénéfices cliniques.

Études de sécurité post-autorisation (PASS): études menées après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans le but d'obtenir des informations supplémentaires concernant le profil de sécurité de ce médicament, ou de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation du risque.

Fiches de « Bon usage du médicament » ou fiches BUM : élaborées par l'INCa pour les médicaments anticancéreux et par la HAS s'agissant des autres médicaments, elles ont pour but de faire connaître les résultats de l'évaluation d'un médicament ou d'une classe thérapeutique par la Commission de la transparence (CT). Le niveau d'efficacité, le progrès que les médicaments évalués sont susceptibles d'apporter pour les patients (ou pour certains groupes de patients) permettent de préciser la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux moyens déjà disponibles.

Groupement homogène de séjour (GHS): donnée facturable du groupe homogène de malades (GHM) dans le cadre de la tarification à l'activité.

Immunohistochimie (IHC): méthode de laboratoire utilisant des anticorps pour tester certains antigènes (marqueurs) dans un échantillon de tissu. Les anticorps sont habituellement liés à une enzyme ou à un colorant fluorescent. Quand l'anticorps se lie à l'antigène au sein de l'échantillon, l'enzyme ou le colorant s'active, et l'antigène peut être détecté grâce à un microscope. L'immunohistochimie permet d'aider au diagnostic de certaines maladies comme le cancer, et permet également de différencier certains types de cancer.

Immunothérapie spécifique: traitement médicamenteux qui a pour objectif de rétablir une réponse immunitaire efficace pour permettre au système immunitaire de s'attaquer aux éléments anormaux ou étrangers à l'organisme. Pour cela, elle va agir sur des perturbations qui interviennent dans les cellules tumorales ou leur environnement.

Inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité: type de médicament qui bloque certaines protéines exprimées par des cellules du système immunitaire, comme les lymphocytes T, et certaines cellules cancéreuses. Ces protéines aident à garder le système immunitaire sous contrôle et empêchent la destruction des cellules cancéreuses. Quand ces protéines sont bloquées, les «freins » du système immunitaire sont relâchés et les lymphocytes T sont alors capables de mieux détruire les cellules tumorales.

Instabilité microsatellitaire (MSI): changement qui apparaît dans l'ADN de certaines cellules sur lequel le nombre de répétition des microsatellites (séquences courtes et répétitives de l'ADN) est différent par rapport à l'ADN normal. L'instabilité microsatellitaire peut être due à un défaut de la capacité du système à réparer les erreurs de copies de l'ADN (déficience du système enzymatique de réparation des mésappariements dMMR en anglais). Une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-High en anglais) peut être utilisée comme biomarqueur prédictif d'une réponse à un traitement, notamment dans le cancer colorectal.

Liste en sus des GHS: liste des médicaments facturés en plus des prestations d'hospitalisation dans le cadre de la tarification à l'activité.

Médecine personnalisée: terme à remplacer par le terme médecine « stratifiée », compte tenu du fait que la validation du couple marqueur/traitement est fondée sur une approche populationnelle classique de validation de thérapeutique. La particularité de cette approche est limitée au fait que la population des patients est stratifiée en sous-populations en fonction du marqueur pressenti comme prédictif.

Médecine stratifiée : correspond à une approche thérapeutique où l'objectif est de sélectionner les patients auxquels administrer un traitement en fonction d'un marqueur prédictif, afin de ne traiter que la sous-population susceptible de recevoir un bénéfice du traitement.

Médicaments de thérapie innovante (MTI, ou advanced therapy medicinal product, ATMPs en anglais): médicaments à usage humain basés sur des gènes, des tissus ou des cellules. Ils offrent de nouvelles possibilités innovantes dans le traitement de lésions ou maladies. On les classe en trois grands types : médicaments « de thérapie génique », « de thérapie cellulaire somatique », « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire ».

On peut y ajouter une quatrième classe de médicaments, qui peuvent contenir ou un plusieurs dispositifs médicaux et sont dits « combinés de thérapie innovante ».

Per protocole: se dit d'une analyse portant uniquement sur les données des participants à un essai clinique qui ont achevé la totalité du plan de traitement et qui ont parfaitement respecté les instructions du protocole d'essai. Il s'agit par conséquent uniquement d'une analyse de l'effet d'un traitement, tel qu'un médicament, dans une situation « idéale ». Ce type d'analyse exclut les personnes qui n'ont pas été disponibles pour tous les tests programmés pendant l'essai, celles qui n'ont pas parfaitement respecté les instructions concernant la prise du médicament de l'étude ou qui ont arrêté de participer à l'étude. Cela risque de biaiser l'analyse : par exemple, si le médicament a eu des effets indésirables qui ont conduit des participants à quitter l'essai, l'exclusion de ces personnes de l'analyse pourrait signifier que les effets indésirables sont sous-estimés. Contrairement à l'analyse per protocole, l'analyse en intention de traiter vise à évaluer l'effet de nouveaux traitements en situation réelle. L'analyse en intention de traiter est souvent considérée comme devant être la principale approche dans les essais contrôlés randomisés (ECR), mais selon un autre argument il est utile d'avoir recours aux deux méthodes car elles fournissent des informations complémentaires.

Plan de gestion des risques (PGR): le PGR contribue à la surveillance des médicaments, notamment pour ceux récemment mis sur le marché. Un PGR est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Il implique, si besoin, des mesures complémentaires comme : une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence ;- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation ;- des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients).

Population cible: nombre de patients (incidence annuelle) pour lesquels la prescription du médicament dans l'indication évaluée est éligible à une prise en charge par la solidarité nationale.

Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI): dispositif permettant une description synthétique standardisée de l'activité médicale des établissements de santé. Il repose sur l'enregistrement systématique minimal de données médico-administratives normalisées dans un recueil standard d'information, et sur leur traitement automatisé.

Ratio différentiel coût-résultat (RDCR): ratio entre différence d'efficacité d'un traitement et différence de coût.

Recommandations pour la pratique clinique (RPC): examen ou traitement préconisé dans une situation donnée et qui suit les recherches scientifiques. On distingue deux types de recommandations : les standards, lorsqu'il existe une seule recommandation communément admise, et les options, lorsqu'il existe plusieurs possibilités.

Résumés des caractéristiques du produit (RCP): document destiné aux professionnels de santé. Il est fixé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il précise:

- 1. la dénomination du médicament ;
- 2. la composition qualitative et quantitative ;
- 3. la forme pharmaceutique;
- 4. les données cliniques : indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, interactions avec d'autres médicaments, grossesse et allaitement, effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, effets indésirables, surdosage;
- 5. les propriétés pharmacologiques: propriétés pharmacodynamiques, propriétés pharmacocinétiques, données de sécurité préclinique;
- 6. les données pharmaceutiques : liste d'excipients, incompatibilité, durée de conservation, précaution particulière de conservation, nature et contenu de l'emballage extérieur, instruction pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination ;
- 7. le titulaire de l'autorisation d'utilisation;
- 8. la présentation et le numéro d'identification administrative ;
- 9. la date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation;
- 10. la date de mise à jour du texte.

Survie globale (SG ou OS en anglais): intervalle de temps à partir du diagnostic ou du début du traitement pour une maladie telle que le cancer, durant lequel les patients diagnostiqués sont vivants. Dans un essai clinique, évaluer la survie globale permet de voir si un nouveau traitement fonctionne.

Survie sans progression (SSP ou PFS en anglais): intervalle de temps pendant et après le traitement d'une maladie telle que le cancer, au cours duquel le patient vit avec la maladie mais dont l'état ne s'aggrave pas. Dans un essai clinique, évaluer la survie sans progression est une manière de voir comment un nouveau traitement fonctionne.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC): état pouvant survenir après traitement par certains types d'immunothérapie, tels que des anticorps monoclonaux ou des cellules CAR-T. Le SRC est causé par une libération massive et rapide de cytokines dans le sang à partir des cellules immunitaires visées par l'immunothérapie. Les cytokines sont des substances immunitaires ayant différentes actions dans le corps. Les signes et les symptômes du CRS incluent fièvre, nausées, céphalées, rash, tachycardie, hypotension artérielle et troubles respiratoires. La plupart des patients ont une réaction modérée, mais, parfois, la réaction peut être sévère, voire mortelle.

Taux de réponse objective (TRO ou objective response rate (ORR) en anglais): proportion de patients chez qui une réponse complète ou partielle a été observée.

Traitement adjuvant: traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récidive locale ou de métastases. Un traitement adjuvant est un traitement de sécurité. Une chirurgie, une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie peuvent être des traitements adjuvants.

Transfert adoptif de cellules : traitement utilisé pour aider le système immunitaire à combattre des maladies, comme le cancer ou des infections virales. Les lymphocytes T sont collectés à partir d'un patient et cultivées en laboratoire. Cela augmente le nombre de lymphocytes T capables de tuer les cellules cancéreuses ou de combattre les infections. Ces cellules T sont ensuite retransférées au patient afin d'aider le système immunitaire à combattre la maladie.

Vaccination anti-tumorale : type de vaccin généralement utilisé à partir des propres cellules tumorales du patient. Ce vaccin pourrait aider le système immunitaire à tuer des cellules cancéreuses.



LES IMMUNOTHÉRAPIES SPÉCIFIQUES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS / Rapport



52, avenue André Morizet 92100 Boulogne-Billancourt France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00 diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa Réalisation : INCa ISBN : 978-2-37219-376-4 ISBN net : 978-2-37219-377-1

DEPÔT LÉGAL MAI 2018

Pour plus d'informations e-cancer.fr

Institut national du cancer 52, avenue André Morizet 92100 Boulogne-Billancourt France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00 diffusion@institutcancer.fr

ETIMMUN02018



