

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	1
PARTIE I : Innovation et Santé	3
1 Définir l'innovation	3
2 Accès à l'innovation en France	4
2.1 Parcours d'accès aux médicaments.....	4
2.1.1 Développement clinique	6
2.1.2 Autorisation de mise sur le marché	6
2.1.3 Évaluation et prise en charge des médicaments	6
2.2 Voie d'accès précoce.....	7
2.2.1 Autorisation temporaire d'utilisation	7
2.2.2 Recommandation temporaire d'utilisation	8
2.3 Initiatives pour l'accès à l'innovation.....	8
3 Innovation en oncologie.....	10
3.1 Généralités	10
3.2 Innovation dans la prise en charge en oncologie	11
3.2.1 Pathologies	11
3.2.1.1 Mélanome avancé.....	11
3.2.1.2 Cancer bronchique non à petites cellules	12
3.2.1.3 Myélome multiple.....	12

3.2.2	Évolution de la prise en charge.....	12
3.2.2.1	Mélanome avancé.....	12
3.2.2.2	Cancer bronchique non à petites cellules	13
3.2.2.3	Myélome multiple.....	14
3.2.3	Besoin médical	15
PARTIE II : Identification des combothérapies		16
1	Méthodologie	16
2	Résultats.....	17
3	Combothérapies	20
3.1	Inhibiteurs de la protéine kinase (classe ATC : L01XE)	20
3.1.1	Mécanisme d'action	20
3.1.2	Développement clinique	23
3.1.2.1	MEKINIST® + TAFINLAR®	23
3.1.2.2	COTELLIC® + ZELBORAF®	30
3.1.2.3	BRAFTOVI® + MEKTOVI®	32
3.1.3	Accès au marché	35
3.2	Anticorps monoclonaux (classe ATC : L01XC)	38
3.2.1	Mécanisme d'action	38
3.2.2	Développement clinique	41
3.2.2.1	OPDIVO® + YERVOY®	41
3.2.2.2	DARZALEX® + VELCADE®	44
3.2.2.3	DARZALEX® + REVLIMID®	46

3.2.2.4	EMPLICITI® + REVLIMID®	47
3.2.3	Accès au marché	50
3.3	Autres agents antinéoplasiques et autres immunosuppresseurs (classe ATC : L01XX et L04AX).....	54
3.3.1	Mécanisme d'action	54
3.3.2	Développement clinique	57
3.3.2.1	FARYDAK® + VELCADE®	57
3.3.2.2	KYPROLIS® + REVLIMID®	60
3.3.2.3	NINLARO® + REVLIMID®	64
3.3.3	Accès au marché	66
PARTIE III : Analyse de l'accès au marché des combothérapies en France.....		70
1	Chronologie de l'accès au marché	70
2	Évaluation en vue du remboursement	71
2.1	Combothérapies évaluées par la Commission de la Transparence	71
2.2	Résumé des données cliniques.....	74
3	Fixation du prix.....	77
3.1	Résumés des données économiques	77
3.2	Coûts de traitement	78
4	Délai d'accès au marché.....	78
CONCLUSION		80
TABLE DES FIGURES.....		81

TABLE DES TABLEAUX	81
ANNEXES	82
BIBLIOGRAPHIE.....	2

LISTE DES ABREVIATIONS

ACM	Anticorps monoclonal
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPC	Bonnes pratiques clinique
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CEESP	Comité d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité d'évaluation des produits de santé
CPP	Comité de protection des personnes
CT	Commission de la Transparence
CDI	Dénomination commune internationale
EMA	<i>European medicines agency</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
HAS	Haute autorité de santé
HDAC	Histone désacétylase
Ig	Immunoglobuline
MM	Myélome multiple
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression
SSR	Survie sans rechute
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TRG	Taux de réponse globale
UNCAM	Union National des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

Actuellement, l'apparition de nouvelles molécules entraîne une profonde transformation de l'industrie pharmaceutique au service des patients atteints de cancers. L'accès à ces nouveaux produits constitue un défi majeur pour les systèmes de santé français et européen. Depuis les années 90, l'explosion scientifique relative à la médecine permet aux patients suivis en oncologie de bénéficier d'une meilleure prise en charge thérapeutiques grâce à de nouvelles options médicales.

Ainsi en 2015, l'oncologie a vu l'apparition de nouveaux protocoles thérapeutiques : la combothérapie. Une combothérapie désigne l'association de deux spécialités d'immunothérapie ou d'agents antinéoplasiques, prescrites de manière concomitante, pour la prise en charge d'un même cancer. A la différence d'un protocole de chimiothérapie, les combothérapies se composent de deux molécules, innovantes, sans biosimilaires.

L'arrivée de ces alternatives thérapeutiques récentes, très coûteuses, relance le débat autour du prix des médicaments. En effet, face à la flambée du prix des nouveaux anticancéreux, les autorités de santé ont renforcé les normes et les exigences durcissant de manière significative les conditions d'accès au marché.

L'objet de ce travail est d'étudier la place accordée aujourd'hui aux combothérapies en oncologie. Seuls trois types de cancers sont concernés par cette nouvelle modalité thérapeutique : le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le myélome multiple.

Dans un premier temps, seront présentés les grands principes de l'accès à l'innovation en France. Puis, l'évolution de la stratégie thérapeutique et de la prise en charge des patients sera décrite dans chacune des aires thérapeutiques considérées.

Dans un deuxième temps, nous identifierons les combothérapies utilisées actuellement. Pour chacune des molécules concernées nous présenterons l'historique du développement clinique, les autorisations de mises sur le marché (AMM) obtenues ainsi que les indications ayant obtenu un remboursement en France. Les données cliniques ayant

contribuées à la prise en charge de la combothérapie seront détaillées et mises en relation avec la décision de la Commission de la Transparence (CT).

Dans un troisième temps, nous examinerons la situation actuelle des combothérapies en termes d'évaluation par les autorités de santé en vue du remboursement et de prise en charge.

Enfin, nous évoquerons les enjeux divers qui accompagnent les combothérapies et particulièrement la question de leur financement par les systèmes de santé.

Rapport-Gratuit.com

PARTIE I : Innovation et Santé

Le système de santé français se distingue par une prise en charge solidaire des dépenses basé sur les principes d'équité et d'universalité dans l'accès aux soins. Tout français est en droit de recevoir une prise en charge médicale efficace, y compris pour les traitements les plus onéreux, et ce, sur tout le territoire.¹

De plus, l'excellence de sa recherche clinique et de ses équipes médicales associée à un haut niveau d'exigence de ses agences sanitaires ; sont autant d'atouts qui font de la France un modèle de système de santé reconnu à l'international.¹

1 Définir l'innovation

L'innovation en santé ne se limite pas seulement à l'innovation purement médicale. Le ministère de la santé définit trois types d'innovations² :

- L'innovation diagnostique et thérapeutique : Thérapies géniques, biotechnologies, thérapies ciblées, médecine de précision liée au séquençage de l'exome et du génome, solutions thérapeutiques de e-santé.
- L'innovation technologique et numérique : E-santé et objets de santé connectés dans le domaine de l'autonomie, du bien vivre, de l'information des patients, télémédecine, partage des données de santé et open data, robotique chirurgicale, imagerie en 3D, etc.
- L'innovation organisationnelle et comportementale : Nouveaux modes d'exercice et de prise en charge, parcours de soins coordonnés, dossier médical partagé, plateformes de suivi à distance, éducation thérapeutique, patient connecté, solutions de e-santé ayant un impact sur l'organisation et les comportements.

Néanmoins, est-il possible de définir l'innovation médicamenteuse ? L'INCa a mené et publiée en janvier 2018 une étude internationale ayant pour objectif de répondre à cette question.³ Les résultats ont mis en évidence qu'aucune définition officielle à l'innovation médicamenteuse n'avait été reconnue par les systèmes ou organismes de santé dans les processus d'évaluation. La réticence des autorités sondées à retenir une définition officielle, stable et partagée, vient du caractère restrictif et contraignant qu'aurait

une telle approche, l'innovation étant perçue comme « une approche évolutive nécessitant adaptabilité et modularité en fonction des différents médicaments et des différentes pathologies ». ¹ Plusieurs systèmes acceptent toutefois d'identifier l'innovation via différents critères objectifs « classiques ». ¹

Les résultats de l'étude ont permis de mettre en avant deux critères objectifs acceptés et reconnus par une majorité des experts : la réponse à un besoin médical non ou mal couvert et l'amélioration de survie globale.

D'autres critères ont été identifiés, à savoir : l'appartenance à une nouvelle classe thérapeutique, l'amélioration de la qualité de vie du patient, les données en vie réelle, l'amélioration de la survie sans progression. ¹

2 Accès à l'innovation en France

L'innovation en France a connu un tournant important au début des années 1990, avec l'adoption d'une politique ambitieuse visant à permettre et faciliter l'accès précoce des patients français aux médicaments innovants. ¹

2.1 Parcours d'accès aux médicaments

Le schéma ci-après présente les différentes étapes de l'accès au marché des médicaments en France. Ce parcours dit « de droit commun » peut se voir raccourci ou adapté afin d'optimiser l'accès à une innovation médicamenteuse.

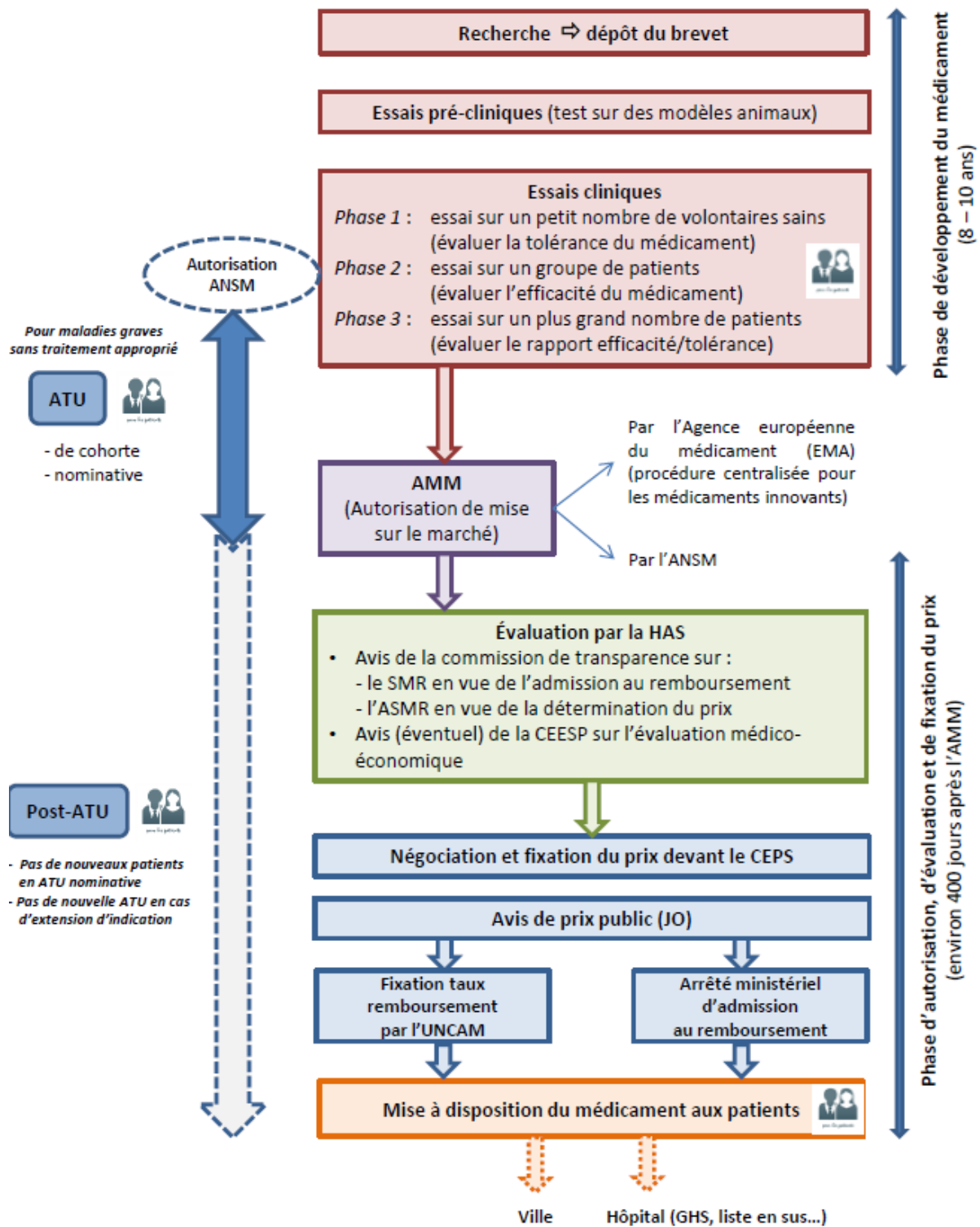


Figure 1 : Synthèse du parcours d'accès au marché des médicaments

2.1.1 Développement clinique

À la suite de l'identification d'une molécule susceptible de répondre à un besoin médical non pourvu et d'une phase de recherche préclinique en laboratoire suivie d'un dépôt de brevet, la réalisation d'une étude clinique vise à évaluer successivement la tolérance du médicament-candidat sur un petit nombre de volontaires sains (phase I), son efficacité sur des volontaires malades (phase II) et son rapport efficacité/tolérance à plus grande échelle (phase III). Le lancement d'une clinique n'est possible en France et en Europe d'une part qu'après validation des autorités de santé d'une part et d'autre part si elles sont conduites dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques^{4,5}.

Lorsqu'il s'agit d'essais dits « précoces », la tolérance et l'efficacité sont évaluées concomitamment, sur des patients sans alternative thérapeutique, dans une démarche qui peut permettre d'allier recherche et accès aux soins. Si les résultats de l'étude clinique sont convaincants, le promoteur peut engager une procédure en vue de l'éventuelle commercialisation du médicament.

2.1.2 Autorisation de mise sur le marché

Les AMM sont délivrées soit au niveau national par l'ANSM soit au niveau européen par l'*European medicines agency* (EMA). La structure du dossier d'AMM est harmonisée au niveau européen et se compose de plusieurs volets. Notamment les volets technico-réglementaires et scientifiques complétés à partir des données précliniques et cliniques issues des précédentes phases de développement. En complément, le laboratoire dépose les éléments d'aides à l'utilisation du médicament au travers du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patiente et les informations d'étiquetage.

Il est à noter que la durée de la procédure entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM est d'un an au minimum.

2.1.3 Évaluation et prise en charge des médicaments

Après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché, un laboratoire pharmaceutique peut fixer librement le prix de son médicament. En revanche, pour qu'il soit remboursable par la Sécurité Sociale, le laboratoire doit déposer une demande

d'inscription au remboursement auprès de la Haute autorité de santé (HAS). L'évaluation du dossier est réalisée par la Commission de la Transparence, essentiellement sur la base de deux critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). L'avis est transmis au Comité d'Évaluation des Produits de Santé (CEPS) pour la fixation prix et à l'Union National des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) pour déterminer le taux de remboursement du médicament. La décision finale de remboursement relève de la compétence du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale.

Le prix est fixé par négociation entre le laboratoire et le CEPS sur la base du niveau d'ASMR octroyé par la Commission de la Transparence, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger. Cette phase de négociation peut être plus ou moins longue en fonction des attentes des deux parties. Le délai réglementaire d'instruction entre le dépôt de la demande à la HAS et la publication du prix est de 180 jours.

Ce n'est qu'au terme de ces deux évaluations - et après la publication de l'arrêté ministériel d'admission au remboursement du produit et la fixation de son taux de remboursement par le directeur général de l'Uncam (Union nationale des caisses d'assurance maladie) - que le médicament entre dans le circuit de commercialisation « de droit commun ».

2.2 Voie d'accès précoce

Les patients français peuvent avoir accès à des molécules nouvelles et susceptibles de constituer un progrès thérapeutique à plusieurs étapes du parcours d'accès des médicaments présenté ci-avant.

2.2.1 Autorisation temporaire d'utilisation

Depuis sa mise en place en 1994, le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) a permis un accès large et rapide de patients atteints de maladies graves, sans alternative thérapeutique ou lorsque la mise en œuvre du traitement ne

peut pas être différée, avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire plusieurs mois voire plusieurs années avant que ces molécules soient accessibles dans d'autres pays⁶. Cet accès rapide aux innovations médicamenteuses les plus prometteuses, constitue un atout fort dans le système de santé français.

Pour autant, ce modèle qui a fait ses preuves - et dont l'efficacité a récemment été illustrée à l'occasion de l'arrivée sur le marché des traitements contre l'hépatite C, les patients français ayant été les plus nombreux et les plus précocement traités, à rebours du rationnement mis en place dans plusieurs pays européens - connaît aujourd'hui des limites.

2.2.2 Recommandation temporaire d'utilisation

Malgré une amélioration notable de la prise en charge de la population ces dernières années, de nombreux besoins thérapeutiques restent encore non couverts. Parfois, l'utilisation d'une spécialité déjà commercialisée dans une autre indication peut s'avérer intéressante. Pour répondre à ce besoin, l'ANSM a mis en place depuis 2013 un nouveau dispositif de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

L'objet des RTU, accordées pour une durée de trois ans renouvelables, est d'encadrer et de sécuriser certaines pratiques de prescription constatées sur le terrain, sous condition que l'ANSM présume d'un rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication considérée.

Une RTU ne peut être accordée qu'en l'absence d'une autre spécialité présentant le même principe actif, le même dosage et la même forme pharmaceutique, et disposant déjà d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée.

2.3 Initiatives pour l'accès à l'innovation

A travers ses activités d'évaluation, de surveillance, de veille, de promotion de la recherche publique, de délivrance des ATU et RTU, l'ANSM a une vision globale de l'arsenal thérapeutique disponible. Aussi, grâce à une identification précoce des besoins thérapeutiques non pourvus, des innovations et des risques nouveaux, l'Agence est en

mesure d'anticiper les nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires. Ces missions permettent de rendre accessibles de façon précoce les produits innovants et d'être fortement impliquée dans l'évolution réglementaire nationale et européenne.⁷

Donner un nouvel élan à l'innovation en santé c'est non seulement permettre à la France de rester pionnière dans le domaine de la santé, c'est aussi renforcer son attractivité et préserver son système de santé singulier.

3 Innovation en oncologie

L'objet de cette thèse a été la réalisation d'une analyse des combothérapies disponibles en oncologie, dont la méthodologie sera décrite dans la partie II. Ce travail a permis d'identifier trois aires thérapeutiques dans lesquelles les combothérapies sont actuellement utilisées : le mélanome avancé, le CBNPC et le myélome multiple.

3.1 Généralités

Depuis quelques années, la médecine a fait un grand bond en avant en matière d'innovation grâce au développement de la médecine de précision, également appelé médecine personnalisée. Cette « nouvelle médecine », utilisée notamment en cancérologie a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques de sa tumeur.¹

Actuellement, deux types de traitements sont à distinguer :

- Les thérapies ciblées qui sont dirigées contre une voie de signalisation cellulaire plus que contre une tumeur ou une localisation particulière ;
- L'immunothérapie qui consiste à aider le système immunitaire à reconnaître et s'attaquer lui-même aux cellules cancéreuses.¹

L'immunothérapie représente un tournant notable dans l'évolution de la prise en charge en oncologie. En effet ces traitements ciblent le système immunitaire du patient et ainsi permet ainsi d'aider le patient à se défendre lui-même contre le cancer en stimulant son immunité.

Les premiers médicaments de ce type disponibles sur le marché français sont les anticorps dits « anti-PD1 » ou « anti-PDL1 » du fait de leur mode d'action.

Les Car-T cells, dont la stratégie de traitement des cancers a été consacrée « avancée thérapeutique de l'année » en 2017 par la société américaine d'oncologie clinique (2017), est arrivé récemment arriver en France.¹

3.2 Innovation dans la prise en charge en oncologie

À ce jour, la médecine de précision ne concerne pas tous les cancers ou tous les patients. Elle permet cependant déjà de développer de nouveaux traitements ciblant précisément des mécanismes biologiques jouant un rôle majeur dans le développement des tumeurs, ainsi que d'identifier des groupes de patients dont les tumeurs présentent des anomalies moléculaires communes et susceptibles d'être ciblées par des traitements spécifiques.

3.2.1 Pathologies

Les trois types de cancers identifiés dans notre analyse bénéficient tous de ce nouvel arsenal thérapeutique. La pathologie et l'évolution de ces cancers sont présentés dans les sections suivantes.

3.2.1.1 Mélanome avancé

Le mélanome est la forme la moins courante mais la plus agressive de cancer cutané. Ce cancer, à fort potentiel métastatique, est lié à la transformation maligne des cellules responsables de la coloration de la peau : les mélanocytes. Dans la moitié des cas, il s'accompagne d'une mutation dite V600 de la protéine B-Raf. Le mélanome peut rapidement progresser et envahir les ganglions lymphatiques. Il peut potentiellement atteindre l'ensemble du corps humain sous forme de métastases.

Depuis plusieurs décennies, l'incidence du mélanome croît avec environ 200 000 nouveaux cas chaque année pour environ 46 000 décès chaque année au niveau mondial⁸. Néanmoins en France, la mortalité liée au mélanome augmente moins que son incidence, grâce à l'amélioration de la prise en charge. Le nombre de décès annuel en France est estimé à 1 400⁹. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 57 ans¹⁰. Le pronostic des patients est fortement lié au délai de diagnostic de la maladie.^{11,12} En effet, un patient diagnostiqué de manière précoce peut généralement guérir du mélanome, mais à l'inverse un diagnostic tardif sera le plus souvent associé à un mauvais pronostic.

Avant l'arrivée des immunothérapies, le taux de survie à 5 ans passe de 88 % en cas de diagnostic précoce (stade I et II), à 18% pour les cas avancés non résécables (stades III), et à moins de 5% pour les mélanomes métastatiques (stade IV).¹³

3.2.1.2 Cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer du poumon, estimé à plus de 30 000 nouveaux cas par an est au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France.¹⁴ Le cancer bronchique non à petites cellules représente la forme histologique la plus fréquente, entre 85% et 90% de l'ensemble des cancers du poumon¹⁵. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques : les cancers épidermoïdes (15 à 25% des cas) et les cancers non épidermoïdes incluant notamment, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules (environ 75 à 85% des cas).^{16,17}

3.2.1.3 Myélome multiple

Le myélome multiple est une maladie rare, aussi appelé cancer de la moelle osseuse ou maladie de Kahler. Cette hémopathie maligne se caractérise par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique, à l'origine de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et dans les urines. En 2012, le nombre de cas incidents de myélome multiple était estimé à environ 4 900 patients en France, soit moins de 2% de l'ensemble des cancers, avec en moyenne 2 700 décès par an.¹⁸ L'âge moyen de diagnostic du myélome multiple est de 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes, cependant 3% des cas diagnostiqués le sont avant 40 ans.¹⁸

3.2.2 Évolution de la prise en charge

3.2.2.1 Mélanome avancé

La prise en charge actuelle, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) en première ligne de traitement est fonction de l'existence ou non d'une mutation B-Raf

identifiée lors du diagnostic. Cette mutation est retrouvée dans 38% des cas¹⁹ et conditionnera la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Les recommandations françaises de prises en charge du mélanome cutané sont présentées dans l'annexe 1.²⁰

La stratégie thérapeutique a considérablement évolué depuis 2011, avec l'intégration de nouvelles classes thérapeutiques : anti-BRAF, anti-MEK et immunothérapie. Ces évolutions viennent remettre en question la place des chimiothérapies habituelles, telles que la dacarbazine.²¹

La spécialité d'immunothérapie YERVOY® (ipilimumab) a été la première spécialité d'immunothérapie disponible dans cette aire thérapeutique en 2012 et a été suivie de près par deux spécialités de thérapies ciblées, les inhibiteurs de B-Raf : le vémurafénib (ZELBORAF®) et le dabrafénib (TAFINLAR®). L'évolution se poursuit : les inhibiteurs de PD-1 (OPDIVO® et KEYTRUDA®) ont été développés et d'autres inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 ainsi que des inhibiteurs de MEK (tramétinib et cobimétinib en association avec des inhibiteurs de B-Raf) sont en cours de développement ou sont déjà sur le marché.

3.2.2.2 Cancer bronchique non à petites cellules

La survie et la prise en charge de ce cancer sont fortement corrélées au stade de la maladie lors du diagnostic.²² Au stade précoce, quand le cancer est limité au poumon, le traitement de référence est la résection chirurgicale qui s'accompagne d'un pronostic relativement bon. Toutefois, 70 à 75%¹⁷ des CBNPC sont diagnostiqués à un stade avancé. En cas de CBNPC localement avancé (25 à 30%)¹⁷, un traitement multimodal est généralement adopté pour aider à réduire, ou dans certains cas, à supprimer entièrement le cancer.²³ En cas de CBNPC métastatique, quand le cancer s'est étendu à d'autres parties du corps, et qu'il est incurable (40% des cas)¹⁷, de nombreux traitements anti-cancéreux systémiques peuvent être utilisés afin de ralentir le développement de la tumeur et d'améliorer les symptômes. Des soins de support ou des soins palliatifs sont souvent associés pour offrir une meilleure qualité de vie à la personne soignée.²⁴

3.2.2.3 Myélome multiple

Le myélome multiple est une maladie chronique présentant une succession de phases de rémissions et de rechutes. Il fait souvent l'objet de plusieurs traitements successifs avec une prise en charge adaptée à chaque nouvelle cure. Selon les critères de l'International Myeloma Working Group, deux groupes de patients sont différenciés : les patients asymptomatiques qui requièrent généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) qui nécessite une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.²⁵

En 2009, le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie²⁶ et différentes recommandations ont décrit la stratégie thérapeutique de la maladie. Les recommandations françaises de prises en charge du myélome multiple sont présentées dans l'annexe 2. Cependant, selon la Société Française d'Hématologie, aucun traitement standard ne peut être recommandé en cas de rechute ou de progression. La décision médicale doit se faire en fonction de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute ainsi que l'état général et des comorbidités.

Ces dernières années, de nouvelles thérapeutiques sont arrivées sur le marché, telles que les immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib) et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat). Du fait du caractère chronique de la maladie, les patients se voient rapidement contraints d'initier de nouveaux protocoles de soins en fonction de la ligne de traitement. Ces protocoles comprennent notamment l'association de plusieurs molécules, incluant les immunomodulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines et les alkylants.

3.2.3 Besoin médical

L'accélération de l'innovation médicamenteuse, ouvre de nouvelles modalités de prise en charge avec des stratégies thérapeutiques inédites. Depuis plus de vingt ans, le système de santé français a permis à un grand nombre de ces innovations d'être mis à la disposition des patients. L'accès rapide, équitable et précoce à ces innovations constitue un véritable enjeu de santé publique.¹

Néanmoins, malgré ces innovations, il existe toujours un besoin médical pour de nouveaux médicaments qui auront pour objectifs : d'augmenter la survie globale des patients, d'améliorer la tolérance au traitement et la qualité de vie des personnes soignées. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert et la stratégie thérapeutique dans ces trois types de cancer est susceptible de continuer à évoluer.

PARTIE II : Identification des combothérapies

L'objet de ce travail était d'étudier la place accordée aujourd'hui aux combothérapies en oncologie.

1 Méthodologie

L'objectif principal de l'analyse était d'identifier l'ensemble des spécialités d'immunothérapie ou antinéoplasiques, en oncologie, ayant obtenu une AMM européenne en association avec une autre spécialité d'immunothérapie ou antinéoplasique.

Il est à noter que les spécialités de références et les biosimilaires n'ont pas été inclus dans l'analyse. Un médicament biosimilaire est un médicament qui doit avoir démontré une efficacité et des effets indésirables équivalents à ceux de son médicament biologique de référence.²⁷ Aussi, ces médicaments ne peuvent être considérés comme des innovations thérapeutiques. De plus, ils présentent des conditions d'accès en marché et des conditions économiques particulières, ne permettant pas de les comparer aux autres médicaments.

L'objectif secondaire était d'étudier l'accès au marché des combothérapies identifiées en France.

Les outils utilisés ont été d'une part la plateforme d'exploitation EvalumadeTM pour l'identification des combothérapies et d'autre part la plateforme PrismaccessTM pour l'analyse. Les deux plateformes permettent l'exploitation de la même base de données, qui centralise les informations relatives aux évaluations réalisées par les autorités de santé et aux prix des médicaments.

2 Résultats

Ce travail d'analyse a commencé par une recherche, via la plateforme Evaluma-deTM, de l'ensemble des spécialités ayant obtenu une AMM européenne entre 2015 et la date de l'analyse. Le choix des dates est basé sur la littérature disponible qui situe l'arrivée des combothérapies en 2015. A la date du 15 août 2018, la recherche effectuée a identifié 505 résultats. Afin d'exploiter ces résultats bruts, une extraction vers un tableur Excel a été réalisée.

La première étape était la sélection manuelle des spécialités en « oncologie ». Ce tri a identifié 146 avis de l'EMA (tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des avis de l'EMA en fonction de l'aire thérapeutique concernée

Année	AMM en oncologie	AMM dans une autre aire thérapeutique	Total des AMM
2018	3	85	11
	3		8
2017	4	97	14
	6		3
2016	4	77	11
	1		8
2015	2	10	12
	6	3	9

A partir des 146 avis identifiés, seules les AMM en associations ont été conservées. Le second tri manuel a ainsi permis d'exclure 88 avis.

La troisième et quatrième étape ont permis de conserver uniquement les associations comprenant deux spécialités d'immunothérapies ou antinéoplasiques. Pour cela, la classe thérapeutique a été mise en évidence pour chacune des spécialités concernées par l'AMM. Aussi, 34 avis de l'EMA ont été exclus simultanément quand la spécialité

concernée ou la spécialité indiquée en association, ne répondait pas aux critères. Le détail des lignes exclues de l'analyse est présenté dans l'annexe 3 et 4.

A ce stade de la sélection, il restait 24 avis concernant des associations de spécialités d'immunothérapies et/ou antinéoplasiques. La cinquième et dernière étape a consisté à exclure les associations contenant un biosimilaire. Six associations ont été exclues :

- PERJETA (pertuzumab) + **trastuzumab**
- ZYDELIG (idelalisib) + **rituximab**
- ZYDELIG (idelalisib) + **ofatumumab**
- KISPLYX (lenvatinib) + **évérolimus**
- AVASTIN (**bevacizumab**) + erlotinib
- VELCADE (bortézomib) + **rituximab**.

Une autre spécialité a également été exclue de l'analyse. Il s'agit d'ONCASPAR® (pegaspargase) dont l'indication de l'AMM de 2016 ne précise pas le nom ou la dénomination commune internationale (DCI) de la spécialité à associer : « en association à d'autres agents antinéoplasiques ».

Au total, la recherche réalisée – résumé ci-dessous - a permis d'identifier **16 décisions de l'EMA relatives à des combothérapies**.

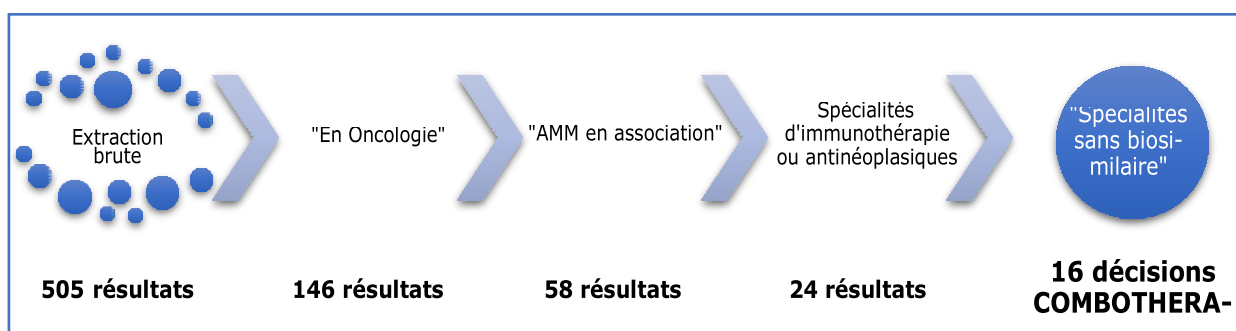


Figure 2 : Résumé des différentes étapes de l'identification des combothérapies

Les seize avis relatifs à des combothérapies concernent trois types de cancers : le mélanome, le CBNPC et le myélome multiple. Au total, les résultats ont permis d'identifier 10 combothérapies différentes, avec pour certaines plusieurs indications. Il est à noter que 5 avis sont en cours.

L'ensemble des combothérapies identifiées est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats de l'identification des combothérapies

Nom spécialité (DCI)	Objet	CHMP	AMM	Nom spécialité en association (DCI)
Mélanome				
BRAFTOVI (encorafénib)	Nouvelle association	Approuvé 26/07/2018	En cours	MEKTOVI (binimétinib)
MEKTOVI (binimétinib)	Nouvelle association	Approuvé 26/07/2018	En cours	BRAFTOVI (encorafénib)
MEKINIST (tramétinib)	Nouvelle indication	Approuvé 26/07/2018	En cours	TAFINLAR (dabrafénib)
TAFINLAR (dabrafénib)	Nouvelle indication	Approuvé 26/07/2018	En cours	MEKINIST (tramétinib)
YERVOY (ipilimumab)	Modif. indication	Approuvé	Publié 31/05/2018	OPDIVO (nivolumab)
OPDIVO+YERVOY (avis commun)	Nouvelle indication	Approuvé	Publié 11/05/2016	-
COTELLIC (cobimétinib)	Nouveau produit	Approuvé	Publié 20/11/2015	ZELBORAF (vémurafénib)
MEKINIST+TAF- INLAR (avis commun)	Nouveau produit	Approuvé	Publié 25/08/2015	-
CBNPC				
TAFINLAR (dabrafénib)	Nouvelle indication	Approuvé	Publié 29/03/2017	MEKINIST (tramétinib)
MEKINIST (tramétinib)	Nouvelle indication	Approuvé	Publié 27/03/2017	TAFINLAR (dabrafénib)
Myélome Multiple				
DARZALEX (daratumumab)	Nouvelle indication	Approuvé 26/07/2018	En cours	VELCADE (bortézomib)
DARZALEX (daratumumab)	Nouvelle indication	Approuvé 28/04/2018	Publié 28/04/2018	REVLIMID (lénalidomide)
NINLARO (ixazomib)	AMM conditionnelle	Approuvé	Publié 21/11/2016	REVLIMID (lénalidomide)
EMPLICITI (elotuzumab)	Nouveau produit	Approuvé	Publié 11/05/2016	REVLIMID (lénalidomide)
KYPROLIS (carfilzomib)	Nouveau produit	Approuvé	Publié 19/11/2015	REVLIMID (lénalidomide)
FARYDAK (panobinostat)	Nouveau produit	Approuvé	Publié 28/08/2015	VELCADE (bortézomib)

3 Combothérapies

Les dix combothérapies identifiées sont présentées en détails dans cette partie. Pour chacune des spécialités concernées, une revue de la littérature a été réalisée afin de détailler les principales études cliniques menées sur ces molécules. L'ensemble des évaluations de l'EMA et des autorités de santé françaises sont également présentées.

L'OMS a développé une classification anatomique, thérapeutique et chimique permettant de classer l'ensemble des médicaments et autres produits médicaux.²⁸ Toutes les molécules identifiées dans l'analyse appartiennent à la classe ATC L01, dénommée « Agents antinéoplasiques ».

3.1 Inhibiteurs de la protéine kinase (classe ATC : L01XE)

Le génome humain contient plus de 550 kinases et 130 phosphatases.²⁹ Ces protéines kinases possèdent un rôle majeur dans le processus de signalisation cellulaire. La tyrosine kinase joue un rôle dans la communication, le développement, la division et la croissance des cellules, mécanisme au cœur des pathologies néoplasiques.

Ainsi, c'est en toute logique que la médecine s'est intéressée à l'inhibition de ces protéines, dans le développement de nouvelles stratégies ciblées en oncologie

Au total, l'analyse a permis d'identifier trois combothérapies de molécules inhibitrices de la protéines kinase, indiquées dans la prise en charge du mélanome

3.1.1 Mécanisme d'action

Un inhibiteur de la tyrosine kinase est un médicament antinéoplasique, antagoniste réversible, qui permet le blocage de l'activité des tyrosines kinases enzymes impliquées dans le cycle cellulaire en aval des facteurs de croissance. Les tyrosines kinases ajoutent un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) à une protéine impliquée dans des processus de régulation cellulaire.³⁰ Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) se fixent

de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosines kinases.³⁰ Ainsi, la signalisation cellulaire en aval est interrompue et permet de rétablir le contrôle de la prolifération cellulaire.

Dans les tumeurs solides, les ITK induisent également une inhibition de l'angiogénèse et de la diffusion métastatique.³⁰

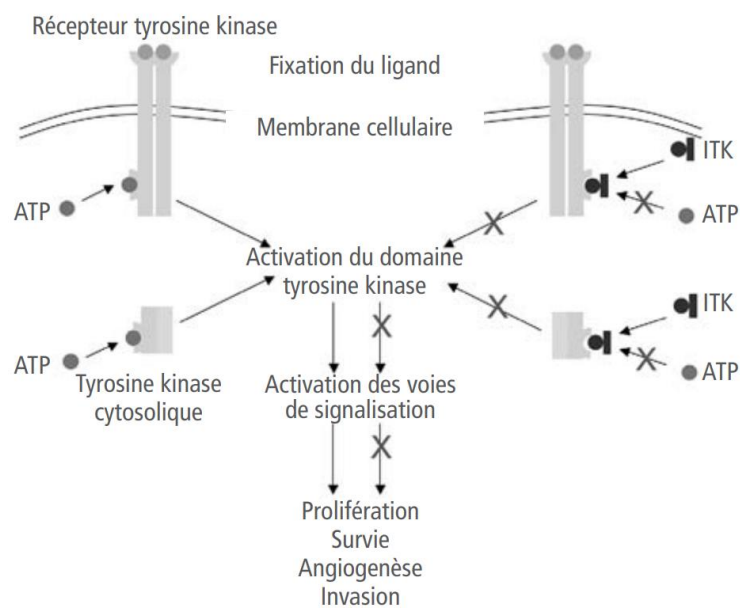


Figure 3 : Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase³⁰

Les ITK identifiés dans l'analyse possèdent tous une activité commune, à savoir l'inhibition de la prolifération des lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600. Ces mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS /RAF /MEK /ERK. La fréquence des mutations BRAF est très élevée en oncologie, dont la moitié est retrouvée dans les mélanomes. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui représente près de 90 % des mutations BRAF observées dans les mélanomes.³¹

Par ailleurs, ces molécules présentent également des caractéristiques qui leur sont propres, elles sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Mécanisme d'action des L01XE

DCI	Particularité
TAFINLAR® Dabrafénib (GSK2118436) NOVARTIS	<p><u>Cible</u> : Protéines kinases RAF.</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur des protéines kinases RAF.</p> <p>→ Inhibition de la phosphorylation de ERK (<i>extracellular signal-related kinases</i>) dans les cellules tumorales comparativement à l'activité initiale.^{31,32}</p>
ZELBORAF Vémurafénib (PLX4720) ROCHE	<p>→ Inhibition de la phosphorylation de ERK (<i>extracellular signal-related kinases</i>) dans les cellules tumorales comparativement à l'activité initiale.^{31,32}</p>
BRAFTOVI Encorafénib (LGX818) PIERRE-FABRE	<p><u>Cible</u> : Protéines kinases RAF.</p> <p><u>Caractéristiques</u> : Inhibiteur ATP, compétitif, puissant et hautement sélectif.</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur des protéines kinases RAF.</p> <p>→ Inhibition de la prolifération cellulaire des mélanomes exprimant les mutations BRAF V600E, D et K.</p> <p>Il n'inhibe pas la signalisation RAF /MEK /ERK dans les cellules présentant un BRAF de type sauvage.³³</p>
MEKINIST Tramétinib (GSK1120212) NOVARTIS	<p><u>Cible</u> : Protéines kinases MEK1 (<i>mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1</i>) et MEK2¹.</p> <p><u>Caractéristiques</u> : Inhibiteur allostérique, réversible et sélectif.</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur des protéines MEK1 et MEK2.</p>
COTELLIC Cobimétinib (GDC-0973)	<p>→ Inhibition de l'activation de MEK par BRAF et de l'activité de la kinase MEK.</p>

¹ Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (*extracellular signal related kinase*). Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK.

ROCHE	→ Blocage de la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK. 34,35
MEKTOVI Binimétinib (ARRY-162 et MEK-162) PIERRE-FABRE	<u>Cible</u> : Protéines kinases MEK1 et MEK2. <u>Caractéristiques</u> : Inhibiteur non compétitif et réversible. ³⁶ <u>Activité</u> : Inhibiteur des protéines MEK1 et MEK2. → Inhibition de l'activation de MEK par BRAF et de l'activité de la kinase MEK. → Blocage de la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK.

3.1.2 Développement clinique

Une revue de littérature a été réalisée afin de documenter le développement clinique des différentes molécules impliquées.

3.1.2.1 MEKINIST® + TAFINLAR®

La première combothérapie ayant fait son apparition dans la prise en charge du mélanome avancé est l'association tramétinib + dabrafénib. Cette association a également été développée dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules.

3.1.2.1.1 Dabrafénib (TAFINLAR®)³⁷

Le développement clinique du dabrafénib a débuté en 2009 avec l'étude BREAK-1 (BRF112680). Cette étude de phase I, en ouvert avait pour objectif d'évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du dabrafénib chez des sujets porteurs de tumeurs solides et présentant un score de performance ECOG égal à 0 ou 1⁴. Les premiers résultats de cette étude ont été publiés en 2010^{38,39} et les résultats finaux en 2012.⁴⁰ L'étude a été conduite avec une dose de 12 mg par jour jusqu'à la détermination de la dose optimale de 150 mg deux fois par jour. Les résultats avaient démontré la sécurité d'emploi du dabrafénib et avait mis en évidence une activité dans les mélanomes B-Raf V600E et B-Raf V600K. Il est à noter que le dabrafénib est le premier médicament à avoir démontré une activité dans les métastases mélaniques du cerveau.

Le développement clinique s'est poursuivi par l'évaluation de l'activité du dabrafénib dans le mélanome au travers de deux études de phase II : BREAK-2 et BREAK-MB.

L'étude de phase II BREAK-2⁴¹, non comparative, en ouvert avait inclus 92 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600E (76 patients) ou B-Raf V600K (16 patients) sans traitement préalable par des inhibiteurs de B-Raf ou de MEK. Les résultats ont mis en évidence des taux de réponse (critère de jugement principal) importants chez les patients B-Raf V600E (7% de réponse complète et 53% de réponse partielle) mais moindre chez les patients B-Raf V600K (0% de réponse complète et 13% de réponse partielle). Par ailleurs, les résultats ont mis en évidence une médiane de SSP plus longue (27 semaines chez les patients B-Raf V600E et 20 semaines chez les patients B-Raf V600K) que celle rapportée chez les patients traités par chimiothérapies. Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez 15% à 33% des patients) étaient les arthralgies, l'hyperkératose, la pyrexie, la fatigue, les maux de tête, les nausées et les papillomes cutanés. Des événements indésirables graves sont survenus chez 27% des patients et incluaient des carcinomes épidermoïdes cutanés (9%), des carcinomes basocellulaires (4%) et des pyrexies (3%).⁴²

L'étude de phase II BREAK-MB⁴³, fait suite aux résultats encourageant des dix patients présentant des métastases cérébrales actives ayant été inclus dans l'étude de phase I. Cette étude non comparative, ouverte, a évalué l'efficacité et la tolérance du dabrafénib chez des patients atteints d'un mélanome avec métastases cérébrales porteur d'une mutation B-Raf V600E ou B-Raf V600K. Pour les patients atteints d'un mélanome B-Raf V600E, les taux de réponse globale intracrânienne (OIRR) (critère de jugement principal) évalués chez les patients non traités et chez les patients précédemment traités étaient respectivement de 39% et 31%, tandis que les taux de réponse globaux étaient respectivement de 38% et 31%. Pour les patients atteints de mélanome B-Raf V600K, non traités et précédemment traités, les taux OIRR étaient respectivement de 7% et 22%. Concernant le profil de tolérance, à l'exception de l'hémorragie intracrânienne rapportée chez 6% des patients, il était cohérent avec les données issues des deux études précédentes.⁴²

En 2010, l'étude de phase III BREAK-3⁴⁴ a randomisé 250 patients atteints d'un mélanome de stade IIIc non résecable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation B-Raf V600, non prétraités. Cette étude, randomisée, ouverte, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du dabrafénib par rapport à la dacarbazine. A la date de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (SSP) (critère de jugement principal) a été de 5,1 mois dans le groupe dabrafénib versus 2,7 mois dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 2,4 mois avec un HR = 0,30 (IC95% = [0,18 ; 0,51] ; p<0,0001). Le taux de réponse globale observé a été de 53% dans le groupe dabrafénib versus 19% dans le groupe dacarbazine. Néanmoins, aucune différence en termes de SG n'a été mise en évidence au cours de l'étude. Les résultats de tolérance ont été conformes au profil de tolérance attendu.⁴²

3.1.2.1.2 Tramétinib (MEKINIST®)

Le développement clinique du tramétinib a débuté en mai 2008. La première étude conduite (MEK111054)⁴⁵ est une étude de phase I, en ouvert. Les objectifs principaux consistaient à évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du tramétinib chez des patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes. Les premiers résultats de l'étude ont identifié la dose optimale à 2,0 mg de tramétinib une fois par jour. Concernant les résultats d'efficacité, un sous-groupe de 36 patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation B-Raf et n'ayant pas reçu d'inhibiteur de B-Raf auparavant, a permis d'identifier 2 réponses complètes et 10 réponses partielles. La médiane de survie sans progression (SSP) dans ce sous-groupe était de 5,7 mois (IC95% = [4,0 ; 7,4]).

Par la suite, plusieurs études ont évalué l'activité et la sécurité du tramétinib en association avec une autre molécule. Parmi elles, l'étude MEK112111⁴⁶ a mis en évidence une augmentation de la myélosuppression en faveur de l'association tramétinib + gemcitabine par rapport à la gemcitabine seule. A contrario, les études MEK112110⁴⁷ et MEK115829⁴⁸ n'ont pas permis d'identifier une dose optimale en association avec l'évérolimus et l'afuresertib, respectivement.

La première étude de phase II (MEK113583)⁴⁹ a été conduite en ouvert chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation B-Raf. Dans la cohorte A, constituée de 40 patients ayant déjà reçu un traitement dans le mélanome, une activité clinique minimale a été observée chez 11 patients (co-critère de jugement principal) et la médiane de SSP a été de 1,8 mois. Dans la cohorte B, constituée de 57 patients naïfs de traitement, il a été observé 1 réponse complète et 13 réponses partielles (co-critère de jugement principal) ainsi qu'une médiane de SSP de 4,0 mois.

Il est à noter que l'activité du tramétinib mis en évidence dans cette étude, a été observée chez les mutants B-Raf V600E mais également pour les mutations moins fréquentes (B-Raf K601E, B-Raf V600R). Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été la toxicité cutanée, les nausées, l'œdème périphérique, les diarrhées, le prurit et la fatigue. Aucun carcinome épidermoïde cutané n'a été observé.

Une deuxième étude de phase II (MEK114653)⁵⁰ conduite dans le CBNPC chez des patients porteurs de mutations ciblées (KRAS, NRAS, B-Raf, MEK1) s'est vue interrompue prématurément. L'analyse intermédiaire n'avait pas mis en évidence de différence entre le tramétinib et le docétaxel en termes de survie sans progression.

L'unique étude de phase III menée sur le tramétinib en monothérapie est l'étude METRIC (MEK114267)⁵¹ conduite chez 322 patients atteints d'un mélanome avancé ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600E ou B-Raf V600K. Cette étude randomisée, ouverte, a comparé l'efficacité et la tolérance du tramétinib par rapport à la chimiothérapie standard (dacarbazine ou paclitaxel). Les résultats ont montré une médiane de SSP (critère de jugement principal) de 4,8 mois dans le groupe tramétinib versus 1,5 mois dans le groupe chimiothérapie avec un HR = 0,45 (IC95% = [0,33 ; 0,63] ; p = 0,001). A 6 mois, les taux de survie globale (SG) et de réponses objectives étaient de 81% et 22% respectivement dans le groupe tramétinib versus 67% et 8% dans le groupe chimiothérapie.

3.1.2.1.3 La combothérapie MEKINIST® / TAFINLAR®

L'étude BRF113220 est une étude de phase I/II, randomisée, ouverte conduite chez 17 patients atteints d'un mélanome avancé non résecable porteur d'une mutation B-Raf. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité anti tumorale du tramétinib à différentes doses (1 ou 2 mg) en association au dabrafénib, en termes de survie sans progression, de taux de réponse objective et de durée de réponse et de tolérance. En raison de son schéma, la Commission de la Transparence n'a pas tenu compte de ces données.

La première étude de phase III est l'étude COMBI-d (MEK155306)⁵², une étude randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'association tramétinib + dabrafénib versus dabrafénib en monothérapie chez des patients porteur d'une mutation B-Raf. Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative en faveur de l'association, avec une médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de 9,3 mois dans le groupe tramétinib + dabrafénib versus 8,8 mois dans le groupe dabrafénib avec un HR = 0,75 (IC95% = [0,57 ; 0,99] ; p = 0,035). La médiane de survie globale a été de 25,1 mois dans le groupe tramétinib + dabrafénib versus 18,7 mois dans le groupe dabrafénib. Malgré une étude de bonne qualité méthodologique, la Commission de la Transparence a regretté que la survie globale n'ait pas été utilisée comme critère principal, ce qui aurait permis d'évaluer précisément le bénéfice clinique apporté par l'association tramétinib + dabrafénib.⁵³

Une seconde étude de phase III, COMBI-v (MEK116513), est également une étude randomisée, en ouvert mais ayant comparé, l'association tramétinib + dabrafénib versus vémurafénib en monothérapie chez des patients porteur d'une mutation B-Raf. Cette étude a observé un taux de patients décédés de 28% dans le groupe tramétinib + dabrafénib versus 35% dans le groupe vémurafénib avec un HR = 0,69 (IC95% = [0,53 ; 0,89] ; p = 0,005). La médiane de survie globale n'avait pas été atteinte dans le groupe tramétinib + dabrafénib, elle avait été de 17,2 mois dans le groupe vémurafénib.⁵³

L'étude COMBI-ad⁵⁴ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association dabrafénib + tramétinib par rapport à l'association de deux placebos chez des patients atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation B-Raf V600E ou B-Raf V600K et n'ayant

pas reçu de traitement anticancéreux au préalable. Au total, 852 patients ont été randomisés dans les 12 semaines suivant la résection chirurgicale complète.

Après un suivi médian de 2,8 ans, les résultats ont mis en évidence une réduction significative de 53% du risque de récurrence ou de décès (critère de jugement principal) dans le groupe de l'association par rapport au groupe placebo avec un HR = 0,47 ; (IC95% = [0,39 ; 0,58] ; $p < 0,001$). De même, le bénéfice en termes de survie sans rechute (SSR) dans le groupe de l'association a été observé dans l'ensemble des sous-groupes de patients, y compris le stade IIIA, B et C. La SSR estimée de l'association était systématiquement supérieure à celle du placebo : à 1 an 88% versus 56%, à 2 ans, 67% versus 44% et à 3 ans, 58% versus 39%. Les résultats ont également mis en évidence une supériorité de l'association en termes de survie globale, de survie sans métastase et l'absence de rechute.

Concernant la tolérance les événements indésirables étaient compatibles avec ceux observés au cours des précédentes études menées sur l'association dabrafénib + tramétinib. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été signalé. Parmi les patients traités par l'association, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la pyrexie, la fatigue, les nausées, les maux de tête, les frissons, la diarrhée, les vomissements, les arthralgies et les éruptions cutanées.

Par la suite, la combothérapie a été développée dans une seconde indication dans le cancer bronchique non à petites cellules. Il s'agit d'une étude de phase II BRF11392879, non comparative conduite chez des patients atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation B-Raf V600E. Cette étude comportait trois cohortes dont deux étaient traitées par l'association dabrafénib + tramétinib. La cohorte A regroupait les patients traités par du dabrafénib seul, la cohorte B les patients traités par l'association en deuxième ligne de traitement ou plus et la cohorte C regroupait les patients traités par l'association en première ligne de traitement.⁵⁵

En deuxième ligne de traitement et plus (cohorte B avec 57 patients), le taux de réponse globale (critère de jugement principal), a été de 63,2% (IC 95% [49,3 ; 75,6]), avec une grande majorité de réponses partielles (94%). La médiane de survie globale et la médiane de survie sans progression ont été respectivement de 17,6 et 9,7 mois.⁵⁵

En première ligne de traitement (cohorte C avec 36 patients), le taux de réponse globale évalué chez 15/25 patients (60%) pour lesquels au moins deux évaluations de la tumeur étaient disponibles ou qui avaient arrêté l'étude avant la 2ème évaluation, a été de 53,3% (IC 95% [26,6 ; 78,7]), avec une réponse partielle obtenue chez 47% des patients et une réponse complète chez 7% des patients. La médiane de survie globale a été de 24,6 mois après un suivi d'environ 16 mois.⁵⁵

Le profil de tolérance de l'association dabrafénib + tramétinib dans le CBNPC a été similaire à celui observé dans le traitement du mélanome. Des événements indésirables ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 14% des patients ayant reçu l'association en 2ème ligne de traitement et plus et chez 19% des patients ayant reçu l'association en 1ère ligne de traitement.⁵⁵

3.1.2.2 COTELLIC® + ZELBORAF®

La deuxième combothérapie utilisée dans le mélanome avancé est l'association cobimétinib + vémurafénib.

3.1.2.2.1 Vémurafénib (ZELBORAF®)

Il est à noter que le vémurafénib est le premier inhibiteur sélectif de la protéine B-Raf évalué dans des études cliniques. Les preuves précliniques avaient mis en évidence son activité dans le mélanome porteur d'une mutation B-Raf V600E. Les études cliniques ont débuté en 2010 chez des patients présentant des tumeurs solides. Les résultats ont permis de mettre en évidence une activité inhibitrice élevée, un mode d'action rapide et un avantage clinique important⁵⁶.

En 2012, une étude de phase II conduite chez des patients atteint d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600 a observé une réponse globale (critère de jugement principal) chez plus de la moitié des patients précédemment traité ainsi qu'une médiane de survie globale égale à 16 mois.⁵⁷

Dans le cadre de son utilisation en seconde ligne et plus, une étude de phase II non comparative (BRIM-2)⁵⁸ a été conduite chez 132 patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600 et ayant reçu au moins un traitement préalable. Lors de l'analyse principale réalisée avec un suivi médian de 6,87 mois, le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 52 %. La médiane de survie sans progression a été de 6,1 mois et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte à la date d'analyse.⁵⁹

L'étude de phase III (BRIM-3)^{60,61} a été conduite avec le vémurafénib utilisé en première ligne de traitement dans le mélanome métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600E. Les résultats intermédiaires ont mis en évidence une médiane de survie globale (critère de jugement principal) de 9,23 mois dans le groupe vémurafénib (IC95% [8,05 ; non atteinte]) versus 7,75 mois (IC95% [6,28 ; 10,28]) dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 1,48 mois. Une seconde analyse réalisée 9 mois après, a observé une médiane de survie globale de 13,2 mois (IC95% [12,0 ; 15,0]) dans le groupe vémurafénib versus 9,6 mois (IC95% [7,9 ; 11,8]) dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 3,6 mois. La médiane de survie sans progression a été de 5,32

mois dans le groupe vémurafénib versus 1,61 mois dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 3,71 mois en faveur de vémurafénib ($p < 0,0001$). L'étude ayant un suivi court, les données de tolérance étaient limitées. Des carcinomes épidermoïdes cutanés (environ 20%) ont été rapportés dans le groupe vémurafénib.⁵⁹

Par la suite, le développement clinique du vémurafénib s'est intéressé à une potentielle activité chez les patients présentant des métastases cérébrales⁶² et chez les patients avec d'autres mutations du gène B-Raf.

3.1.2.2.2 Cobimétinib (COTELLIC®)

Dès le développement préclinique, l'association de cobimétinib + vémurafénib a mis en évidence un renforcement de l'inhibition du signal intracellulaire ainsi qu'une diminution de la prolifération des cellules tumorales. Aussi, le développement clinique du cobimétinib s'est directement intéressé à son association avec le vémurafénib. Une étude de phase Ib et une étude de phase III (coBRIM)^{63,64} ont permis de mettre en évidence une supériorité en faveur de l'association en termes d'efficacité et de tolérance. Ces deux études seront développées dans la section 3.1.2.2.3.

3.1.2.2.3 La combothérapie COTELLIC® / ZELBORAF®

Une première étude de phase Ib a été conduite et avait objectif principal d'étudier la tolérance de l'association vémurafénib + cobimétinib et l'identification de la dose optimale. Les résultats de l'étude ont mis en évidence la sécurité d'emploi de l'association médicamenteuse ainsi qu'une activité anti tumorale prometteuse validant la pertinence d'un développement clinique plus avancé.

Une étude de phase III, l'étude coBRIM^{63,64}, a ensuite évalué l'efficacité de l'association vémurafénib + cobimétinib par rapport à un traitement par vémurafénib seul chez des patients naïfs de traitement et atteints d'un mélanome porteur d'une mutation B-Raf V600 localement avancé ou métastatique. Les résultats ont mis en évidence une amélioration statistiquement significative en faveur de l'association médicamenteuse en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) avec une différence

absolue de 3,7 mois. Concernant la tolérance, les événements indésirables ont été plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'association cobimétinib + vémurafénib que chez traités par vémurafénib seul. A noter, que l'incidence de la toxicité cutanée a été plus faible dans le groupe de l'association que dans celle connue pour la monothérapie.⁶⁵

3.1.2.3 BRAFTOVI® + MEKTOVI®

La dernière combothérapie à avoir fait son apparition dans le mélanome avancé à ce jour est l'association encorafénib + binimétinib.

3.1.2.3.1 Encorafénib (BRAFTOVI®)

Le développement clinique de l'encorafénib a débuté en juillet 2017 avec une étude de phase I conduite chez des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation B-Raf V600.⁶⁶ Cette étude a permis de déterminer une dose maximale tolérée de 450 mg d'encorafénib une fois par jour. Néanmoins, en raison de la fréquence des événements indésirables rapportés chez les patients, la dose recommandée a évolué en faveur de 300 mg une fois par jour en monothérapie. Les données de cette étude et d'une autre publication de 2017⁶⁷ ont permis de mettre en évidence que l'encorafénib était capable d'induire une régression tumorale avec une large gamme de doses. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents survenus lors de l'utilisation de l'encorafénib en monothérapie étaient notamment la myalgie, la nausée, l'érythrodysesthésie palmoplantaire, l'arthralgie, l'alopécie et l'hyperkératose.

Par ailleurs, l'association d'un inhibiteur B-Raf à un inhibiteur MEK étant devenue la stratégie prédominante dans le mélanome avancé avec mutation B-Raf, l'encorafénib a été étudié en association avec le binimétinib. Cette association a été étudiée pour la première fois dans une étude clinique de phase 1Ib/II incluant 23 patients atteints de mélanome.⁶⁸ Conformément aux données des études conduites précédemment, l'ajout d'un inhibiteur MEK a réduit la survenue d'événements indésirables cutanés permettant ensuite une administration plus importante de l'inhibiteur B-Raf. Les données

préliminaires sur l'efficacité étaient prometteuses chez huit des neuf patients naïfs de traitement et atteints d'un mélanome avec mutation B-Raf.

Ces résultats ont conduit au lancement de l'étude de phase III COLUMBUS qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association binimétinib + encorafénib par rapport au vémurafénib et à l'encorafénib en monothérapie chez des patients atteints de mélanome localement avancé porteur d'une mutation B-Raf V600. Cette étude est présentée dans la section 3.1.2.3.2.

3.1.2.3.2 Binimétinib (MEKTOVI®)

Les résultats de la première étude évaluant l'efficacité et la tolérance du binimétinib ont été présentés en 2011.⁶⁹ Une mise à jour de cette étude incluant deux cohortes d'expansion avec des patients atteints de cancers biliaire et colorectal a été publiée récemment.⁷⁰ Le binimétinib a été étudié à des doses orales croissantes de 30 à 80 mg deux fois par jour chez 19 patients essentiellement masculins présentant différents types de cancer (colorectal, pancréatique, cholangiocarcinome et autres) et un profil de mutation hétérogène. Au total, parmi les 91 patients évaluable dans cette étude de phase I, 3 patients atteints d'un cancer biliaire ont présenté une réponse objective au traitement par binimétinib (1 réponse complète et 2 réponses partielles). Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été une éruption cutanée acnéiforme résistante au traitement et une rétinopathie séreuse centrale.

Au vu des précédents résultats, une étude de phase II a été conduite chez les patients atteints de mélanome avancé.⁷¹ L'analyse a inclus un total de 41 et 30 patients atteints d'un mélanome avancé porteur d'une mutation B-Raf ou NRAS respectivement. Les résultats ont mis en évidence un taux de réponse global (critère de jugement principal) atteint chez 20% des patients dans les deux groupes. Les réponses partielles ont été confirmées chez trois patients. Les événements indésirables liés au traitement ont été similaires entre les deux groupes de patients.

Ces résultats ont conduit à l'initiation de la première étude de phase III, randomisée et ouverte. L'étude NEMO⁷² avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du

binimétinib à la dose de 45 mg deux fois par jour par rapport à la dacarbazine chez des patients atteints d'un mélanome avancé porteur d'une mutation NRAS. Les résultats ont mis en évidence une médiane de SSP (critère de jugement principal) de 2,8 mois dans le groupe binimétinib versus 1,5 mois dans le groupe dacarbazine, soit un HR = 0,62 (IC95% : [0,70 ; 0,70] ; p unilatérale <0,001). La médiane de SG a été de 11,0 mois dans le groupe binimétinib versus 10,1 mois dans le groupe dacarbazine et le taux de réponse globale était significativement plus élevé chez les patients traités par binimétinib que chez ceux traités par dacarbazine (15,2% versus 6,8%). Les événements indésirables graves liés au traitement par binimétinib ont été rapportés chez 33,8% des patients, soit un taux plus élevé que celui rapporté lors des études de phase I et II avec le binimétinib. Au total, 24,5% des patients traités par binimétinib ont dû interrompre le traitement en raison d'événements indésirables.⁷²

Une deuxième étude clinique de phase III a été initiée, étudiant l'efficacité et la tolérance du binimétinib en association avec l'encorafénib. L'étude COLOMBUS sera décrite dans la section 3.1.2.3.3.

3.1.2.3.3 La combothérapie BRAFTOVI® / MEKTOVI®

L'étude principale évaluant la combothérapie est l'étude internationale de phase III COLOMBUS⁷³ randomisée et ouverte. Cette étude conduite en deux parties avait pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'association binimétinib + encorafénib par rapport au vémurafénib et à l'encorafénib en monothérapie chez 921 patients atteints de mélanome localement avancé, non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600.

Dans la première partie, 577 patients avaient été randomisés selon une répartition 1 : 1 : 1 pour recevoir soit l'association binimétinib + encorafénib, soit l'encorafénib en monothérapie, ou le vémurafénib en monothérapie. L'analyse a permis de mettre en évidence une médiane de SSP (critère de jugement principal) de 14,9 mois dans le groupe de l'association versus 7,3 mois dans le groupe vémurafénib, soit un HR = 0,54 (IC 95% [0,41 ; 0,71] ; p<0,001). L'association a également démontré une amélioration du taux de réponse objective, de la médiane de durée de réponse ainsi qu'une amélioration de la

qualité de vie. L'association a été généralement bien tolérée et les évènements indésirables rapportés étaient cohérents avec les résultats des précédentes études cliniques.⁷³

Dans la deuxième partie, 344 patients ont été randomisés selon une répartition 3 :1 pour recevoir soit 45 mg de binimétinib associé à 300 mg d'encorafénib, soit 300 mg d'encorafénib en monothérapie.⁷³

L'analyse de cette partie étant toujours en cours, les résultats sont actuellement indisponibles.

3.1.3 Accès au marché

Au total, ces molécules ont obtenu 8 autorisations de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge du mélanome et 2 AMM dans le cancer bronchique non à petites cellules. La chronologie de ces AMM est présentée dans la figure ci-après.

Les indications prises en charge en France sont détaillées dans le tableau ci-après.

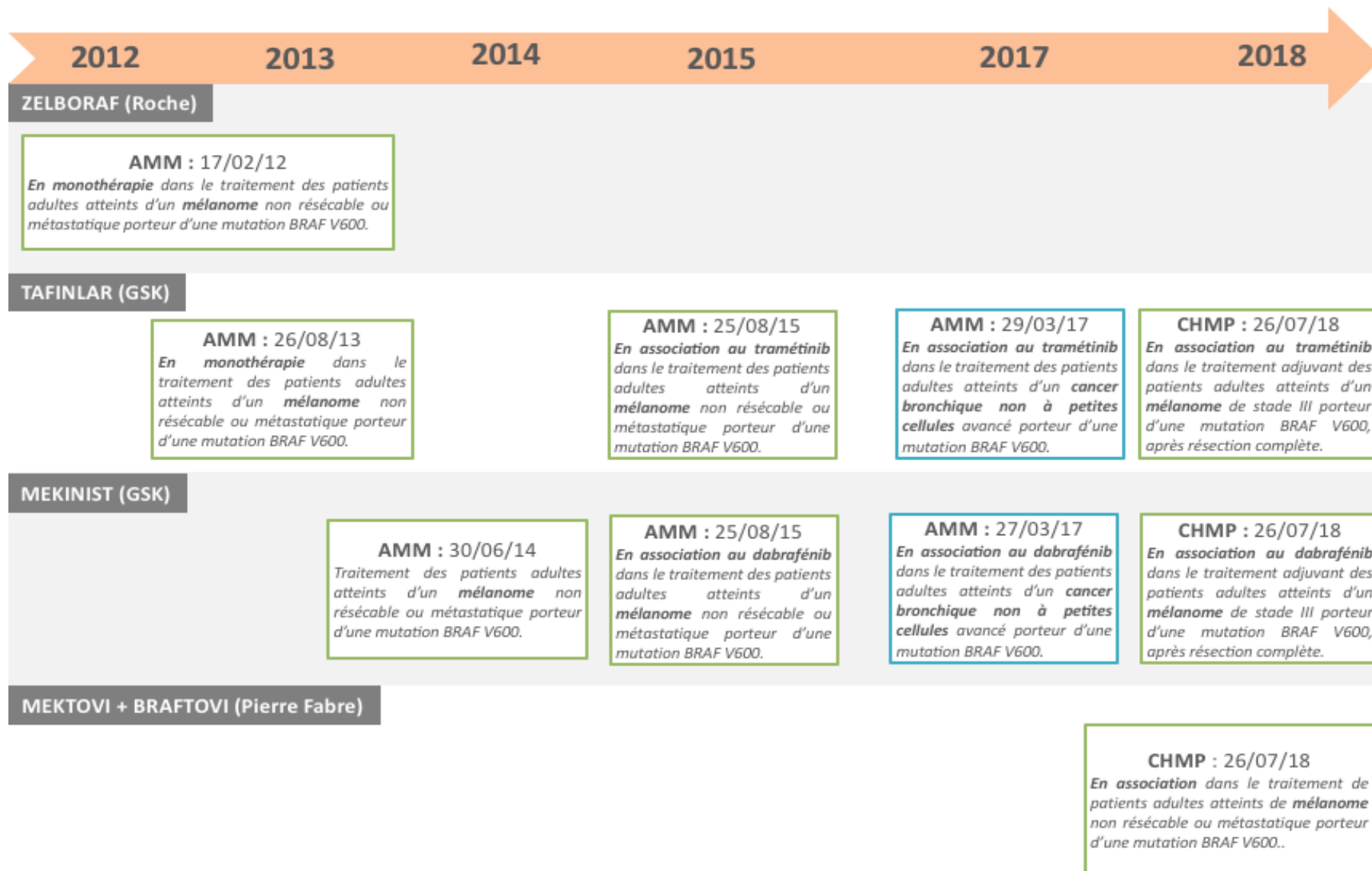


Figure 4 : L01XE - Chronologie des AMM

Tableau 4 : L01XE - Prise en charge en France

SPÉCIALITÉ	INDICATION	ATU	AMM	Avis CT	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	SS	COLL
MEKINIST® + TAFINLAR®	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600	-	29/03/17	07/03/18	Insuffisant	-	IV	-	-
TAFINLAR® (en association à MEKINIST®)	En association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	-	25/08/15	30/11/16	Important	III	-	X	X
MEKINIST® (en association à TAFINLAR®)	En association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	-	25/08/15	20/01/16	Important	III	II	X	X
TAFINLAR®	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	ATU nominative	26/08/13	07/05/14	Important	V	III	X	X
ZELBORAF®	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.	ATU cohorte	17/02/12	03/10/12	Important	III	III	X	X

3.2 Anticorps monoclonaux (classe ATC : L01XC)

Les anticorps monoclonaux sont des molécules naturellement produites par le système immunitaire, ayant la capacité de reconnaître un antigène d'une cellule cancéreuse et de s'y fixer, en vue de déclencher une attaque ciblée.⁷⁴

Les anticorps monoclonaux ont commencé à être utilisés en oncologie dans les années 1980. Ces molécules synthétisées exercent des effets anti tumoraux directs qui aboutissent à la mort des cellules tumorales. Ceux-ci mettent en jeu un grand nombre de mécanismes, allant de l'induction d'une apoptose au recrutement de cellules effectrices de l'immunité innée.⁷⁵

3.2.1 Mécanisme d'action

Quatre des molécules identifiées dans l'analyse sont des anticorps monoclonaux, tous de type immunoglobuline. Ces molécules et leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Mécanisme d'action des L01XC

	Particularité
YERVOY® <i>Ipilimumab</i> (BMS-734016) BMS	<u>Propriétés</u> : Anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1). <u>Cible</u> : Antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). <u>Activité</u> : Inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4. → Augmentation du nombre de cellules T-effectrices réactives lors de l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. → Réduction de la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale.

	<p>→ Réduction sélective des cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, entraînant la mort des cellules tumorales.⁷⁶</p>
<p>OPDIVO® Nivolumab (BMS-936558) BMS</p>	<p><u>Propriétés</u> : Anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 (IgG4).</p> <p><u>Cible</u> : Récepteur PD-1 (<i>programmed death-1</i>).</p> <p><u>Activité</u> : Bloque l'interaction du récepteur PD-1 avec et les ligands PD-L1 et PD-L2.</p> <p>→ Inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines.</p> <p>→ Potentialisation des réponses des cellules T, incluant les réponses anti tumorales.</p> <p>→ Diminution de la croissance de la tumeur.</p> <p><u>Activité de l'association nivolumab + ipilimumab</u> :</p> <p>→ Amélioration des réponses anti-tumorales dans le mélanome métastatique.</p> <p>→ Activité anti- tumorale synergique.⁷⁷</p>
<p>EMPLICITI® Elotuzumab (HuLuc63) ABBVIE</p>	<p><u>Propriétés</u> : Anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1).</p> <p><u>Cible</u> : Protéine SLAMF7 (<i>signaling lymphocyte activation molecule family member 7</i>).</p> <p><u>Activité</u> : Interaction avec la voie du SLAMF7 et les récepteurs Fc.</p> <p>→ Activation des cellules <i>natural killer</i>.</p> <p>→ Favorise la mort des cellules du myélome via un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) à médiation par les cellules NK et phagocytose cellulaire dépendant des anticorps à médiation par macrophages (ADCP).</p>

	<p>Une activité synergique a été démontrée en association au lénalidomide, au pomalidomide ou au bortézomib.⁷⁸</p>
<p>DARZALEX® Daratumumab <i>(Humax-cd38)</i> JANSSEN</p>	<p><u>Propriétés</u> : Anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1)</p> <p><u>Cible</u> : Protéine CD38.</p> <p><u>Activité</u> : Puissant inhibiteur de la croissance in vivo des cellules tumorales exprimant le CD38.</p> <p>→ Induction de la lyse des cellules tumorales par le biais d'une cytotoxicité dépendante du complément, d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et d'une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps au sein des tumeurs malignes exprimant le CD38.</p> <p>→ Augmentation significative de la numération absolue des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et du pourcentage de lymphocytes.</p> <p>→ Induction de l'apoptose in vitro par le mécanisme de « <i>cross-linking</i> » médié par le fragment Fc.</p> <p>→ Modulation de l'activité enzymatique du CD38, en inhibant l'activité enzymatique de la cyclase et en stimulant l'activité de l'hydrolase.⁷⁹</p>

3.2.2 Développement clinique

De même, une revue de littérature a été réalisée afin de documenter le développement clinique des différents anticorps monoclonaux impliqués dans une combothérapie.

3.2.2.1 OPDIVO® + YERVOY®

L'association ipilimumab + nivolumab est venue enrichir les alternatives thérapeutiques disponibles dans le mélanome avancé.

3.2.2.1.1 Ipilimumab (YERVOY®)⁸⁰

Les principales études concernant l'ipilimumab ont été menées entre 2002 et 2008. L'ensemble de ces études concernait des patients atteints de mélanome avancé, soit en première ligne⁸¹, soit préalablement traités^{82,83,84} ou les deux⁸⁵. Les différents bras de traitement consistaient soit en 4 administrations d'ipilimumab en monothérapie et à différentes posologies allant de 0,3 mg/kg à 10 mg/kg^{82,83,84}, soit en l'association de la molécule à la dacarbazine⁸¹ ou à un traitement prophylactique par budésone⁸⁵. Les résultats de ces études ont mis en évidence une efficacité objective de l'ipilimumab.

Une première étude de phase II, l'étude CA184022 a été conduite pour étudier l'efficacité de l'ipilimumab à plusieurs doses différentes. L'étude avait montré une réponse objective chez les patients traités par ipilimumab à la dose de 3 et 10 mg/kg.⁸⁰

Une seconde étude de phase II CA184024⁸⁶, randomisée avait comparé l'ipilimumab en association à la dacarbazine versus la dacarbazine seule. Les résultats ont mis en évidence une différence significative en faveur de l'association en termes de survie globale (critère de jugement principal) en observant une médiane de 11,2 mois versus 9,1 mois, avec un HR = 0,72 (IC95% [0,59 ; 0,87]) ; p<0,001).⁸⁰

Enfin, une étude pivot de phase III MDX10-20⁸⁷ avait comparé l'ipilimumab à la molécule gp100, vaccin peptidique non commercialisé. Les résultats ont mis en évidence un gain en termes de survie globale de 3,68 mois chez les patients traités par ipilimumab, avec un HR = 0,66 (IC95% = [0,51 ; 0,87]) ; p = ,0026).⁸⁰

3.2.2.1.2 Nivolumab (OPDIVO®)⁸⁰

Les études cliniques conduites avec le nivolumab ont été menées à partir de 2006 dans différentes tumeurs solides de stade avancé.⁸⁸ Les résultats ont rapidement mis en évidence un profil de tolérance acceptable associé à une réelle activité anti tumorale dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)^{89,90,91,92} le mélanome^{93,94} le carcinome à cellules rénales^{95,96}, le lymphome hodgkinien⁹⁷ et le cancer des ovaires⁹⁸.

Quatre études cliniques de phase III ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité du nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines dans le CBNPC⁹⁹, le mélanome^{100,101} et le carcinome à cellules rénales¹⁰². Les résultats ont mis en évidence une supériorité significative du nivolumab en termes de survie globale, de survie sans progression et de taux de réponse globale par rapport à une chimiothérapie par dacarbazine dans le traitement du mélanome avancé. De plus, malgré une activité immunitaire exacerbée, les résultats ont montré un profil de tolérance généralement plus favorable pour le nivolumab que pour les autres molécules de chimiothérapie.

Concernant l'indication du nivolumab dans le mélanome, les résultats issus d'une étude de phase I (NCT00730639)⁸⁸ publiés en 2014 ont permis de mettre en évidence un profil de tolérance à long terme acceptable (critère de jugement principal). Les résultats ont également montré une médiane de survie globale chez les patients traités par nivolumab de 16,8 mois à toutes doses confondues et de 20,3 mois à la dose de 3mg/kg. Les taux de survie à 1 et 2 ans étaient de 62% et 43% respectivement et le taux de réponse globale était de 30,8 %.

L'étude de phase III CA209066¹⁰³ est venue confirmer cette efficacité en montrant un taux de réponse global (critère de jugement principal) de 40% dans le groupe nivolumab versus 13,9% dans le groupe dacarbazine. Les résultats avaient mis en évidence une diminution statistiquement significative du nombre de patients décédés par rapport à la dacarbazine (24% versus 46%, soit un HR= 0,42 ; p<0,0001). De même, les résultats de l'étude de phase III CA209037¹⁰⁴ ont permis de conclure sur l'apport du nivolumab en termes de réponse objective (critère de jugement principal) et de survie globale en deuxième ligne ou troisième ligne de traitement chez les patients précédemment traités par ipilimumab, versus chimiothérapie.

Les résultats des deux études^{94,101} évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab + l'ipilimumab seront détaillés dans la section 3.2.2.1.3.

3.2.2.1.3 Évaluation de la combothérapie OPDIVO® / YERVOY®

Dans l'étude CA209069⁹⁴, le nivolumab associé à l'ipilimumab était comparé à l'ipilimumab seul, administrés chez 142 patients naïfs de traitement quel que soit le statut B-Raf. Le taux de réponse objective dans le sous-groupe de patients B-Raf non muté (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab que dans le groupe ipilimumab seul : 59,7% versus 10,8%, $p < 0,0001$. La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe de l'association et a été de 4,4 mois dans le groupe ipilimumab seul. Concernant les données relatives à la survie globale, elles n'ont pas pu être utilisées car plus de la moitié des patients du groupe ipilimumab (55%) ont changé pour intégrer le groupe de traitement en faveur de l'association nivolumab + ipilimumab.

L'étude pivot de phase III CA209067¹⁰¹ avait comparé, en double aveugle, l'efficacité et la tolérance du nivolumab versus ipilimumab d'une part et de l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie d'autre part. Cette étude avait randomisé 945 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-Raf, naïfs de traitement.

L'analyse finale a montré une médiane de SSP (co-critère de jugement principal) de 11,5 mois dans le groupe association nivolumab + ipilimumab versus 2,9 mois dans le groupe ipilimumab (2,9 mois), soit un gain de 8,6 mois. Les données relatives à la survie globale (co-critère de jugement principal) étaient des données intermédiaires à cette date d'analyse. Le nombre de décès recensé a été de 142 (44,9%) dans le groupe nivolumab, 128 (40,8%) dans le groupe association nivolumab + ipilimumab et 197 (62,5%) dans le groupe ipilimumab.

3.2.2.2 DARZALEX® + VELCADE®

Une des deux dernières combothérapies à avoir fait son apparition dans le myélome multiple est l'association daratumumab + bortézomib.

3.2.2.2.1 Daratumumab (DARZALEX®)

La tolérance du daratumumab par voie intraveineuse à la dose de 16mg/kg en monothérapie a été démontré au cours de la première étude de phase I/II conduite en ouvert ; l'étude GEN501¹⁰⁵, chez des patients atteints d'un myélome en rechute et réfractaires à au moins deux lignes de traitement antérieures. Les résultats ont mis en évidence un profil de tolérance favorable et une activité encourageante chez les patients présentant un myélome multiple prétraité et réfractaire. Ensuite, l'étude de phase II SIRIUS¹⁰⁶ a évalué l'efficacité du daratumumab chez 24 patients atteints d'un myélome multiple déjà été traités par au moins trois lignes de traitement ou réfractaires aux inhibiteurs du protéasome et aux médicaments immunomodulateurs.¹⁰⁷

Le développement clinique du daratumumab s'est d'abord intéressé à son efficacité et sa tolérance en monothérapie dans le myélome multiple. L'étude de phase I/II GEN501¹⁰⁵ était une étude de recherche de dose avec pour objectif d'évaluer la tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible. Les résultats ont permis de déterminer que la dose optimale de daratumumab était de 16 mg/ kg une fois par jour. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue, la rhinite allergique et la pyrexie.

Une étude de phase II non comparative, l'étude MMY2002¹⁰⁶ (SIRIUS) avait évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitement. Les résultats ont montré un taux de réponse global, dans le sous-groupe à la posologie de l'AMM (16 mg/kg), égal à 29 % (IC95% [20,8 ; 39,8]). En termes d'évènements indésirables, les plus fréquents ont été la fatigue, l'anémie, les nausées, la thrombopénie, les douleurs dorsales, la neutropénie et la toux. Toutefois, aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables associés à DARZALEX®.

Par la suite, deux études de phase III ont évalué l'efficacité et la tolérance du daratumumab en association dans le myélome multiple. Ces deux études, l'étude CASTOR¹⁰⁸ et l'étude POLLUX¹⁰⁹ sont développées dans la section 3.2.2.2.2.

3.2.2.2.2 Évaluation de la combothérapie DARZALEX® / VELCADE®

Les données documentant l'efficacité et la tolérance de la combothérapie DARZALEX® / VELCADE® étaient issues de l'étude CASTOR¹⁰⁸. Cette étude a évalué l'ajout du daratumumab à l'association bortézomib + dexaméthasone versus cette même association administrée seule chez 498 patients non réfractaires au bortézomib.

Les résultats ont mis en évidence une supériorité en termes de survie sans progression en faveur du groupe avec le daratumumab. La médiane de SSP (critère de jugement principale) a été de 7,2 mois dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe avec le daratumumab avec un HR = 0,39 (IC95% = [0,28 ; 0,53], $p < 0,0001$). Les résultats ont également montré une amélioration du temps jusqu'à progression et du taux de réponse globale en faveur du daratumumab.¹¹⁰

Concernant la tolérance, l'ajout du daratumumab a été responsable d'une légère augmentation des événements indésirables de type hématologique.

Au total, les résultats positifs d'efficacité sont fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie. Néanmoins, il existe un déséquilibre entre les schémas de traitement de l'étude CASTOR : seuls les patients traités daratumumab ont bénéficié d'un traitement d'entretien (par daratumumab en monothérapie) à l'issue des 8 cycles de traitement.¹¹⁰

Par ailleurs, la combothérapie DARZALEX® / VELCADE® a été évalué en association avec le melphalan et la prednisone dans l'étude de phase III, ALCYLONE. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout du daratumumab à l'association bortézomib + melphalan + prednisone par rapport à l'association seule chez 706 patients nouvellement diagnostiqués atteints de myélome multiple et non éligibles à l'ASCT.¹¹¹ Les résultats ont montré une réduction du risque de progression de la maladie

ou de décès de 50% chez les patients du groupe daratumumab. Le profil de tolérance a été conforme au profil connu de DARZALEX en monothérapie et du traitement par bortézomib, melphalan et prednisone, respectivement.¹¹¹

3.2.2.3 DARZALEX® + REVLIMID®

La dernière combothérapie rendue disponible dans le myélome multiple est l'association daratumumab + lénalidomide.

3.2.2.3.1 Évaluation de la combothérapie DARZALEX® / REVLIMID®

Les données relatives à la combothérapie DARZALEX®/ REVLIMID® étaient issues de l'étude POLLUX¹⁰⁹. L'étude a comparé l'ajout du daratumumab à l'association lénalidomide + dexaméthasone versus cette même association administrée seule chez 569 patients non réfractaires au lénalidomide. Les résultats ont mis en évidence une supériorité en termes de SSP en faveur du groupe avec le daratumumab. La médiane de survie sans progression (critère de jugement principale) a été de 18,4 mois dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe daratumumab avec un HR = 0,37 (IC95% = [0,27 ; 0,52], $p < 0,0001$). La supériorité du daratumumab a également été mise en évidence en termes de temps jusqu'à progression et de taux de réponse objectives.¹¹⁰

En association au lénalidomide + dexaméthasone, le daratumumab a été à l'origine d'une légère augmentation des toxicités habituellement observées avec ces traitements. Les événements indésirables observés ont principalement été de type hématologiques (neutropénies et thrombopénies). Cependant, les arrêts de traitements liés aux événements indésirables ont été similaires entre les groupes de traitement.¹¹⁰

3.2.2.4 **EMPLICITI® + REVLIMID®**

La troisième combothérapie rendue disponible dans le myélome multiple est l'association carfilzomib + lénalidomide.

3.2.2.4.1 **Elotuzumab (EMPLICITI®)**

Les premières études cliniques portant sur l'élotuzumab avaient pour objectif d'évaluer son innocuité, sa tolérance, son pharmacocinétique et sa pharmacodynamie chez des patients atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins deux lignes de traitement. Une seule étude de phase I a évalué l'élotuzumab en monothérapie, avec une escalade de dose allant jusqu'à 20 mg /kg.¹¹² Trois études ont été conduites chez des patients traités par l'élotuzumab en association à thalidomide + dexaméthasone¹¹³, bortézomib seul¹¹⁴ et bortézomib + dexaméthasone^{115,116}. Les résultats ont permis de déterminer la dose optimale d'élotuzumab à 10 mg /kg une fois par jour. Concernant la tolérance, des cas d'hypersensibilités et d'insuffisance rénale aiguë lié à l'élotuzumab ont été observés. Cependant, des événements indésirables fréquents avec d'autres agents anti-myélome tels que la neuropathie périphérique avec le bortézomib et la thalidomide, n'ont pas été observés avec l'élotuzumab.

Le développement clinique de EMPLICIT® a commencé par étudier son efficacité et sa tolérance en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone. Aussi, trois études de phase I^{117,118}, II¹¹⁹ et III¹²⁰ ont été menées. Les résultats de ces études sont détaillés dans la section 3.2.2.4.2.

3.2.2.4.2 **Évaluation de la combothérapie EMPLICITI® / REVLIMID®**

L'étude de phase I, l'étude 1703¹¹⁷ a évalué l'élotuzumab à des doses croissantes (5, 10 et 20 mg / kg) en association chez 29 patients atteints d'un myélome multiple récurrente et/ou réfractaire. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée pendant l'escalade de la dose. Les événements indésirables fréquents étaient la fatigue, l'anémie, la diarrhée, la nausée, la constipation et la neutropénie. Les événements indésirables de grade 3-4 les plus fréquemment rapportés étaient la neutropénie (36%) et la

thrombocytopénie (21%). Le taux de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 82%. Pour la cohorte de 20 mg / kg (22 patients, traités jusqu'à progression de la maladie), la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte après un suivi médian de 16,4 mois.

La phase 2 de l'étude 1703¹¹⁸ a évalué l'élotuzumab (10 ou 20 mg / kg) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez 73 patients. Le taux de réponse global (critère de jugement principal) a été de 92 et 76% pour les groupes à 10 et 20 mg / kg, respectivement. Le délai médian de réponse initiale / meilleure réponse était de 1,0 / 2,8 mois pour le groupe recevant 10 mg / kg et de 1,7 / 2,4 mois pour le groupe recevant 20 mg / kg. Le délai médian de progression ou de décès a été de 28,6 mois pour l'ensemble des patients de l'étude.

En termes de tolérance, l'incidence des événements indésirables a été similaire entre les groupes de traitement avec comme événement le plus fréquent la cytopénie. La mise en place d'un schéma de prémédication a permis de réduire significativement la fréquence des réactions à la perfusion chez 11% des patients (principalement des grades 1 à 2).

Une deuxième étude de phase II¹¹⁹ a été menée chez les patients atteints d'un myélome multiple récurrent et/ou réfractaire pour évaluer l'ajout de l'élotuzumab. La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 9,7 mois dans le groupe élotuzumab versus 6,9 mois dans le groupe de l'association lénalidomide + dexaméthasone. Le taux de réponse partielle a été de 36% dans le groupe élotuzumab versus 27% dans le groupe comparateur. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'est survenu dans les groupes de traitements. Le taux de réaction à la perfusion de grade 1/2 a été faible (5% dans le groupe élotuzumab) et a été atténué par une prémédication.

Dans la même indication, l'étude de phase III ELOQUENT-2¹²⁰ a également comparé l'efficacité de l'élotuzumab ajouté à l'association lénalidomide + dexaméthasone par rapport à l'association seule. Au total chez les 646 patients randomisés, le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 79% pour le groupe élotuzumab et de 66% pour le groupe comparateur. Le taux de survie sans progression a été de 68 versus

57% pour les groupes élotuzumab et comparateur à 1 an et 41% versus 27% à 2 ans. La médiane de SSP médiane a été de 19,4 contre 14,9 mois pour le groupe élotuzumab et le groupe comparateur, respectivement.¹²¹

Il est à noter que l'avantage de l'ajout de l'élotuzumab en termes d'efficacité est plus modeste dans cette étude. Cette différence s'explique en grande partie du fait d'une population randomisée plus âgée et présentant des profils cytogénétiques à haut risque et des maladies co-existantes.¹²¹

Concernant la tolérance, les cytopénies ont été les évènements indésirables de grade 3-4 les plus fréquents et ont été rapportés avec des taux similaires, à l'exception du taux de lymphocytopénie qui a été plus élevé dans le groupe élotuzumab (77% contre 49%). Avec la prémédication obligatoire, la réaction à la perfusion a été observé chez 10% des patients dans le groupe élotuzumab.¹²¹

3.2.3 Accès au marché

Au total, ces molécules ont obtenu 7 autorisations de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge du mélanome, 2 AMM dans le cancer bronchique non à petites cellules et 5 AMM dans le myélome multiple. La chronologie de ces AMM est présentée dans la figure ci-après.

Les indications prises en charge en France sont détaillées dans le tableau ci-après.

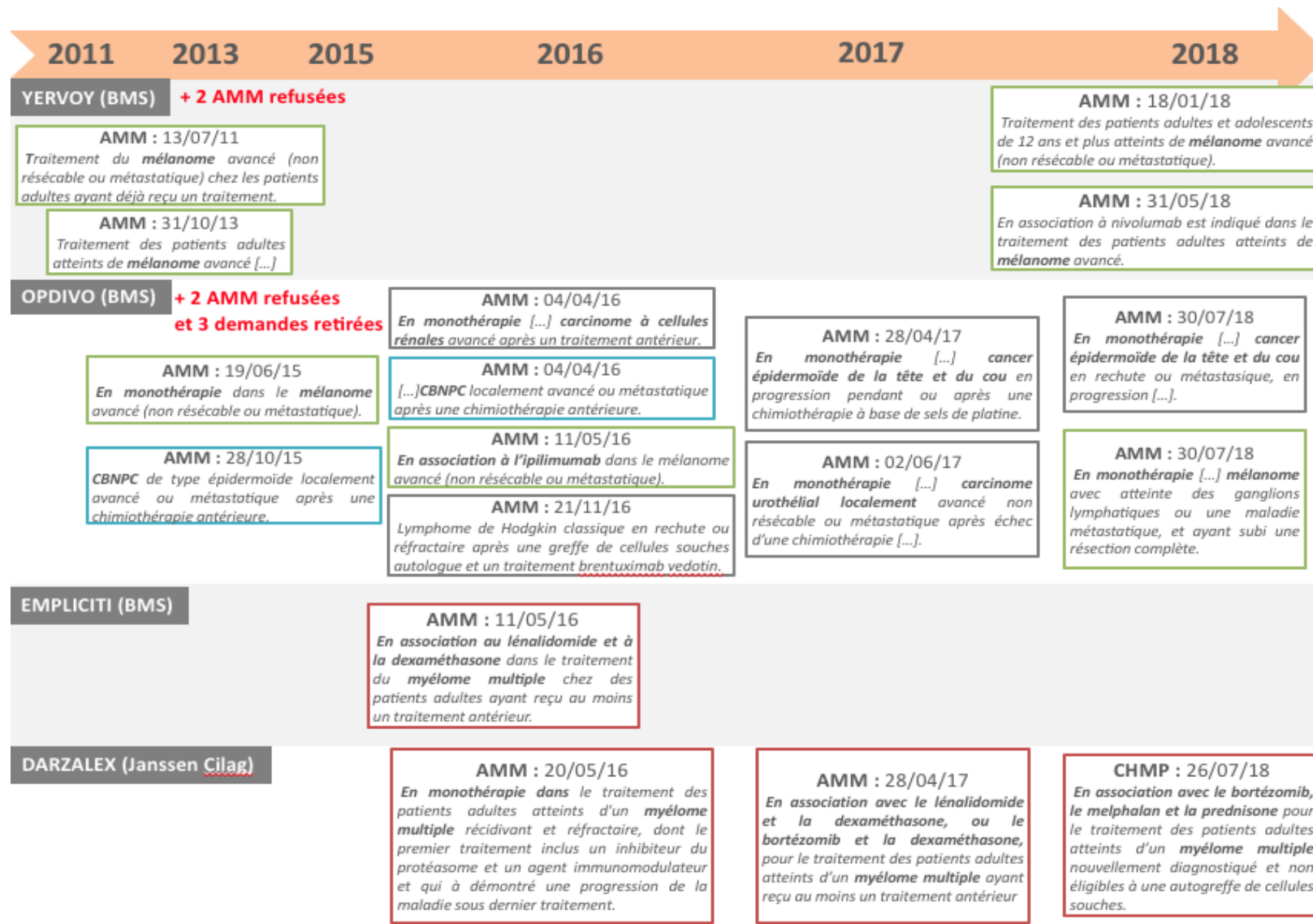


Figure 5 : L01XC - Chronologie des AMM obtenues

Tableau 6 : L01XC - Prise en charge en France

SPÉCIALITÉ	INDICATION	ATU	AMM	Avis CT	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	SS	COLL
YERVOY® (en association à OPDIVO®)	En association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	-	31/05/18	25/07/18	Important	-	-	-	X
					Insuffisant	-	-		
YERVOY®	Traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	-	18/01/18	27/06/18	Insuffisant	-	IV	-	-
DARZALEX®	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	-	28/04/17	21/02/18	Important	IV	III	-	X
OPDIVO®	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.		28/04/17	31/01/18	Important	IV	III	-	X
DARZALEX®	En monothérapie chez patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	ATU cohorte	20/05/16	22/11/17	Important	V	III	-	X
OPDIVO® (en association à YERVOY®)	En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	-	11/05/16	03/05/17	Important	IV	IV	-	X
					Insuffisant	-	-		

SPÉCIALITÉ	INDICATION	ATU	AMM	Avis CT	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	SS	COLL
OPDIVO®	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	ATU nominative	21/11/16	19/04/17	Important	V	II	-	X
	En association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	-	04/04/16	11/01/17	Important	IV	Multiple	-	X
	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.	-	04/04/16	05/10/16	Important	III	II	-	X
	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	ATU cohorte	28/10/15	03/02/16	Important	III	II	-	X
	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	ATU cohorte	19/06/15	13/01/16	Important	III	II	-	X
YERVOY®	Traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes	-	31/10/14	19/11/14	Modéré	V	IV	-	X
	Traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.	ATU cohorte	13/07/11	14/12/11	Important	IV	I	-	X

3.3 Autres agents antinéoplasiques et autres immunosuppresseurs (classe ATC : L01XX et L04AX)

Les cinq dernières molécules identifiées dans l'analyse appartiennent à deux classes thérapeutiques regroupant des mécanismes d'action très divers.

3.3.1 Mécanisme d'action

Les caractéristiques de ces molécules sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Mécanisme d'action des L01XX et L04AX

DCI	Particularité
VELCADE® Bortézomib (PS-341) JANSSEN	<p><u>Cible</u> : Le protéasome 26S.</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur spécifique de l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S.</p> <ul style="list-style-type: none"> → Inhibition de la voie ubiquitine – protéasome qui joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant l'homéostasie à l'intérieur des cellules → Affecte multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse. → Activité cytotoxique sur divers types de cellules cancéreuses. → Augmentation de la différenciation et de l'activité ostéoblastique et inhibition de la fonction ostéoclastique.¹²²
KYPROLIS® Carfilzomib (PX-171) AMGEN	<p><u>Cible</u> : Le protéasome 20S.</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur sélectif et irréversible aux sites actifs du protéasome 20S contenant une thréonine N-terminale, la particule du cœur protéolytique au sein du protéasome 26S.</p> <ul style="list-style-type: none"> → Effets antiprolifératifs et pro- apoptotiques dans les modèles pré-cliniques d'hémopathies malignes.

	<p>→ Inhibition de l'activité du protéasome dans le sang et les tissus et retard de la croissance tumorale dans des modèles de myélome multiple.¹²³</p>
<p>NINLARO® Ixazomib (MLN2238) TAKEDA</p>	<p><u>Cible</u> : Le protéasome 20S.</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur sélectif et réversible du protéasome 20S.</p> <p>→ Inhibition de l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S.</p> <p>→ Activité cytotoxique vis-à-vis de plusieurs types de cellules tumorales.</p> <p>→ L'association ixazomib + lénalidomide a montré des effets cytotoxiques synergiques dans plusieurs lignées de cellules myéloma-teuses.¹²⁴</p>
<p>FARYDAK® Panobinostat (LBH-589) NOVARTIS</p>	<p><u>Cible</u> : Histone désacétylase (HDAC).</p> <p><u>Activité</u> : Inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC).</p> <p>→ Augmentation de l'acétylation des histones et altération épigénétique qui se traduit par une détente de la chromatine entraînant l'activation de la transcription.</p> <p>→ Activité cytotoxique plus importante sur les cellules tumorales que sur les cellules normales.¹²⁵</p>
<p>REVLIMID® Lénalidomide (CC-5013) CELGENE</p>	<p><u>Propriétés</u> : Antinéoplasiques, antiangiogènes, proérythropoïétiques et immunomodulatrices.</p> <p><u>Activités</u> : Multiples.</p> <p>→ Inhibition de la prolifération de certaines cellules malignes hématopoïétiques (y compris les plasmocytes malins de myélome multiple et celles présentant des délétions sur le chromosome 5).</p> <p>→ Renforce l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (<i>natural killer</i>) dont les cellules NKT (<i>T natural killer</i>).</p>

- Inhibition de l'angiogenèse en bloquant la migration et l'adhésion des cellules endothéliales ainsi que la formation des micro vaisseaux.
- Amplifie la production fœtale d'hémoglobine par les cellules souches hématopoïétiques CD34+.
- Inhibition de la production des cytokines pro- inflammatoires (TNF-alpha et IL-6, par exemple) par les monocytes.¹²⁶

3.3.2 Développement clinique

Une dernière revue de littérature a été réalisée pour documenter le développement clinique de ces autres agents antinéoplasiques et immunosuppresseurs.

3.3.2.1 FARYDAK® + VELCADE®

La prise en charge du myélome multiple par une combothérapie a été initiée par l'association panobinostat + bortézomib.

3.3.2.1.1 Bortézomib (VELCADE®)

Les études de phase I en monothérapie ont évalué le bortézomib dans le traitement du myélome multiple réfractaire et / ou en rechute¹²⁷ et des tumeurs solides¹²⁸. Les résultats de ces études ont confirmé l'activité anti tumorale du bortézomib, administré seul ou en association avec des agents chimio thérapeutiques standard, sans être responsable d'une toxicité additive. Par ailleurs, deux études de phase I ont évalué le bortézomib avec un schéma thérapeutique différent, une fois par semaine pendant 4 semaines toutes les 6 semaines¹²⁹ et deux fois par semaine toutes les deux semaines¹³⁰.

La plus importante étude de phase II, l'étude SUMMIT, a évalué le bortézomib chez 202 patients atteints de myélome multiple ayant reçu une médiane de six traitements antérieurs.^{127,128} Le critère de jugement principal était d'évaluer le taux de réponse objective chez les patients. Sur 193 patients évaluable, 7 patients (4%) ont obtenu une réponse complète, 12 (6%) une réponse presque complète et 34 (18%) une réponse partielle. Il est à noter que les taux de réponse chez les patients présentant une anomalie du chromosome 13 - indicateur de mauvais pronostic - et les patients sans cette anomalie ne différaient pas. Le délai médian de progression de la maladie a été de 7 mois, soit un délai significativement plus long que le délai médian de progression de la maladie (3 mois) avec les derniers traitements antérieurs reçus ($p = 0,01$).^{127,128} Une autre étude (l'essai CREST) a évalué le bortézomib chez 54 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu une médiane de trois traitements antérieurs.¹³¹ Le taux de réponse global (critère de jugement principal) observé chez 53 patients évaluable a été respectivement de 30% et de 38% pour les groupes à 1 et 1,3 mg /m². Le

délai médian de progression de la maladie a été de 212 jours pour le groupe à 1 mg /m² et de 333 jours pour le groupe à 1,3 mg /m².¹³¹

Par ailleurs, d'autres études de phase II ont évalué le bortézomib dans le lymphome à cellules du manteau¹³², le lymphome non hodgkinien récidivant ou réfractaire^{133,134}, le carcinome rénal de stade 4¹³⁵, le cancer du rein métastatique¹³⁶, le carcinome hépatocellulaire¹³⁷, de sarcome des tissus mous¹³⁸ et le CPNPC^{139,140}.

Les résultats des études de phase II ont confirmé l'activité anti tumorale du bortézomib chez les patients atteints de myélome multiple réfractaire ou récidivant et de lymphome non hodgkinien ; des résultats moins importants ont été observés chez des patients atteints d'un cancer du rein au stade IV.

Des études évaluant le bortézomib à des stades précoces du myélome multiple, y compris un traitement de première intention, sont en cours.

Concernant la tolérance, une étude a évalué l'utilisation à long terme du bortézomib avec ou sans dexaméthasone, chez 59 patients atteints de myélome multiple réfractaire ou récidivant.¹⁴¹ Les résultats ont mis en évidence un profil de tolérance acceptable.

L'étude de phase III, internationale, multicentrique d'évaluation de l'inhibition du protéasome pour les rémissions prolongées (APEX) a également évalué le traitement à long terme du bortézomib chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire à un stade précoce (patients ayant reçu une à trois thérapies antérieures)¹⁴² par rapport à la dexaméthasone. Une analyse intermédiaire planifiée a montré une amélioration de 58% du délai médian avant la progression de la maladie avec 5,7 mois dans le groupe bortézomib versus 3,6 mois dans le groupe dexaméthasone ($p < 0,0001$). Les patients traités par bortézomib ont présenté une incidence plus élevée d'évènements indésirables tels que des troubles hématologiques, gastro-intestinaux et du système nerveux de grade 3 ou 4, tandis que les patients du groupe dexaméthasone présentaient une incidence plus élevée d'évènements indésirables psychiatriques, métaboliques et infectieux de grade 3 ou 4. Sur la base du temps écoulé avant la progression de la maladie et d'un avantage de survie précoce pour le bortézomib, le comité de surveillance des données a recommandé que l'étude soit clôturée rapidement et que le bortézomib soit proposé à tous les patients du groupe dexaméthasone.

3.3.2.1.2 Panobinostat (FARYDAK®)

Le développement clinique du panobinostat est basé sur l'étude de phase II PANORAMA-2¹⁴³ et de l'étude de phase III PANORAMA-1¹⁴⁴. Ces deux études ont étudié l'efficacité et la tolérance de la trithérapie panobinostat + bortézomib + dexaméthasone. Les données sont détaillées dans la section 3.3.2.1.3.

3.3.2.1.3 Évaluation de la combothérapie VELCADE® / FARYDAK®

Les données relatives à la combothérapie VELCADE® / FARYDAK® dans le myélome multiple repose sur les résultats de l'étude de phase II non comparative PANORAMA-2 et sur une analyse post hoc de l'étude de phase III PANORAMA-1.

L'étude PANORAMA-2¹⁴³ est une étude de phase II non comparative ayant inclus 55 patients traités par la trithérapie panobinostat + bortézomib + dexaméthasone sur 12 cycles de traitement. Les résultats ont mis en évidence un taux de réponse globale après 8 cycles de traitement (critère de jugement principal) chez 34,5 % des patients. La médiane de survie globale a été de 17,5 mois et la médiane de survie sans progression de 5,4 mois. A la date de l'analyse, soit un suivi médian de 4,6 mois, 28 patients étaient décédés (50,9 %).¹⁴⁵

L'étude PANORAMA-1¹⁴⁴ est une étude de phase III randomisée en double aveugle conduite chez 768 patients atteints d'un myélome multiple réfractaire et/ou en rechute et ayant reçu entre une et 3 lignes de traitement. Ces patients ont été randomisés dans deux groupes de traitement, soit l'association panobinostat + bortézomib + dexaméthasone soit l'association placebo + bortézomib + dexaméthasone. La population incluse dans cette étude étant plus large que celle de l'indication de l'AMM, le laboratoire a réalisé à la demande de l'EMA et de la FDA, une analyse post hoc sur une sous-population correspondant à l'indication de l'AMM (n=147 soit 19 % des patients inclus dans l'étude PANORAMA-1).¹⁴⁵

Le taux de patients ayant présenté un évènement de progression, une rechute ou un décès était de 60,3 % dans le groupe panobinostat versus 73,0% dans le groupe placebo. La médiane de survie sans progression a été de 12,5 mois dans le groupe

panobinostat et de 4,7 mois dans le groupe placebo et la médiane de survie globale a été de 25,5 et 19,5 mois respectivement.¹⁴⁵

Concernant la tolérance, le nombre de décès a été de 50 dans le groupe panobinostat (68,5 %) et de 51 dans le groupe placebo (68,9 %). Les événements indésirables liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe panobinostat (83 % versus 67%) notamment des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissements) et hématologiques.¹⁴⁵

3.3.2.2 KYPROLIS® + REVLIMID®

La deuxième combothérapie utilisée dans le myélome multiple est l'association carfilzomib + lénalidomide.

3.3.2.2.1 Lénalidomide (REVLIMID®)

Le développement clinique du lénalidomide est conséquent, de nombreuses études ont été conduites avec le lénalidomide dans plusieurs pathologies différentes. Cependant, un nombre limité de publication présentant les résultats cliniques avec le lénalidomide est disponible.

Une étude de phase I d'escalade de dose sur le lénalidomide a été conduite chez 27 patients atteint d'un myélome multiple en rechute et/ ou réfractaire. Au total, aucune dose limite de toxicité n'a été rapporté et une myélossuppression de grade 3 a été observée après le jour 28 chez les 13 patients traités par 50 mg / jour de lénalidomide. Par ailleurs, les données n'ont rapporté aucune somnolence, constipation ou neuropathie significative, toxicités courantes lors d'un traitement par Thalidomide.

Une étude multicentrique ouverte de phase II¹⁴⁶ a évalué deux schémas posologiques de lénalidomide en cas de récurrence de myélome multiple. Les résultats ont rapporté un taux de réponse global (critère de jugement principal) de 24% pour le groupe traité par 30 mg une fois par jour de lénalidomide et de 29% pour 15 mg deux fois par jour. La médiane de survie globale a été de 28 et 27 mois respectivement. Cependant, la médiane de survie sans progression a de 7,7 mois dans le groupe traité par 30 mg une fois par jour de lénalidomide contre 3,9 mois dans le groupe traité par 15 mg deux fois

par jour. En termes de tolérance, le lénalidomide a été bien toléré dans les deux groupes de traitement.

Deux autres études de phase II versus placebo ont évalué l'efficacité et la tolérance du lénalidomide chez les patients ayant subi une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (auto-HSCT). La première étude¹⁴⁷ conduite chez 460 patients a mis en évidence une amélioration en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 3,8 années (5,7 années versus 1,9). La deuxième étude¹⁴⁸ conduite chez 614 patients a montré que la médiane de survie sans progression chez patients sous traitement d'entretien par le lénalidomide a été plus longue de 1,9 années plus longue que chez les patients n'ayant reçu aucun traitement d'entretien (3,9 années vs 2,0).

Les évènements indésirables les plus fréquents observés dans les études de phase II conduites avec le lénalidomide ont été la neutropénie et la thrombocytopénie.

A la suite de résultats précliniques ayant démontré l'efficacité du lénalidomide associé avec la dexaméthasone dans le myélome multiple, plusieurs études avec ce traitement d'association ont été menées.

Une étude a comparé l'efficacité et la tolérance du lénalidomide associé à la dexaméthasone par rapport au protocole de chimiothérapie MPT chez 1623 patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués qui n'avaient pas reçu de greffe de cellules souches. La médiane de survie sans progression a été de 25,5 mois dans le groupe de l'association versus 21,2 mois dans le groupe du protocole MPT. Le traitement par l'association lénalidomide + dexaméthasone a été associé à une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au protocole MPT ($p < 0,001$).¹⁴⁹

Deux études internationales de phase III ont évalué le lénalidomide en association avec la dexaméthasone par rapport à un placebo chez des 351¹⁵⁰ et 353¹⁵¹ patients atteints de myélome multiple, en 2ème ligne de traitement. L'étude MM-010¹⁵⁰ a montré un délai jusqu'à progression de la maladie de 13,9 mois dans le groupe de l'association versus 4,7 mois dans le groupe placebo. Le taux de réponse globale a été de 61% versus 19%.¹⁵² Dans l'étude MM-009 les résultats ont été en faveur de l'association avec un délai jusqu'à progression de la maladie de 12,1 mois versus 4,7 mois dans le groupe placebo. Le taux de réponse globale a été de 59% dans le groupe de l'association versus 23% dans le groupe placebo.¹⁵²

Le lénalidomide a également été évalué dans plusieurs études avec les associations suivantes :

- Dexaméthasone + adriamycine¹⁵³
- Dexaméthasone + périfosine¹⁵⁴
- Dexaméthasone + carfilzomib (études ASPIRE¹⁵⁵ et ENDEAVOR¹⁵⁶)
- Dexaméthasone + élotuzumab (trois études de phase I^{117,118}, II¹¹⁰¹¹⁹ et III¹¹¹¹²⁰)
- Dexaméthasone + ixazomib (phase III TOURMALINE-MM1¹⁵⁷)
- Dexaméthasone + bortézomib (en cours).

3.3.2.2.2 Carfilzomib (KYPROLIS®)

L'activité du carfilzomib a été évaluée en monothérapie dans le myélome multiple. Les résultats de l'étude de phase II¹⁵⁸ ont montré un taux de réponse global (critère de jugement principal) de 23,7% avec une durée de réponse de 7,8 mois. La médiane de survie globale a été de 15,6 mois. Concernant la tolérance, 71% des patients ont arrêté prématurément le traitement à la suite d'une progression de la maladie (59%) ou d'évènements indésirables (12%).

Le développement clinique s'est par la suite intéressé au potentiel du carfilzomib dans le myélome multiple, en association avec un médicament immunomodulateur. Deux études cliniques de phase I ont étudié l'efficacité et la tolérance du carfilzomib en trithérapie, l'association carfilzomib + pomalidomide + dexaméthasone¹⁵⁹ d'une part et l'association carfilzomib + lénalidomide + dexaméthasone¹⁶⁰ d'autre part. Les résultats ont permis de mettre en évidence des réponses durables chez les patients traités par carfilzomib ainsi qu'un profil de tolérance acceptable.

Deux études de phase III ont été conduites avec le carfilzomib. L'étude ENDEAVOR¹⁵⁶ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association carfilzomib + dexaméthasone versus bortézomib + dexaméthasone chez 929 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. L'étude ASPIRE¹⁵⁵ a évalué l'association carfilzomib + lénalidomide + dexaméthasone chez 792 patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur. Les résultats de ces études seront développés dans la section 3.3.2.2.3.

3.3.2.2.3 Évaluation de la combothérapie KYPROLIS® / REVLIMID®

Le développement clinique de KYPROLIS® en association à REVLIMID® dans l'indication du myélome multiple s'est fait au travers deux études de phase III : l'étude ASPIRE et l'étude ENDEAVOR. Toutefois, l'étude ENDEAVOR a été conduite dans une population n'ayant pas été réalisée dans l'indication de l'AMM, la Commission n'en a pas tenu compte.

L'étude ENDEAVOR¹⁵⁶ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association carfilzomib + dexaméthasone versus bortézomib + dexaméthasone chez 929 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. Le taux de réponse global (critère de jugement principal) a été de 77% dans le groupe carfilzomib versus 63% dans le groupe bortézomib ($p < 0,0001$). Les résultats ont mis en évidence une supériorité du carfilzomib en termes de survie sans progression (18,7 mois versus 9,4 mois). L'arrêt du traitement est survenu chez respectivement 56,7% et 75,5% des patients des groupes carfilzomib et bortézomib.¹⁶¹

L'étude ASPIRE¹⁵⁵ a comparé en ouvert l'efficacité et la tolérance de l'association carfilzomib + lénalidomide + dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide + dexaméthasone chez 781 patients atteints d'un myélome multiple en rechute.

Les résultats ont mis en évidence une supériorité en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) dans le groupe carfilzomib avec une médiane de 26,3 mois versus 17,6 mois, soit un gain absolu de 8,7 mois et un HR = 0,69 (IC95 % = [0,57 ; 0,83] ; $p < 0,0001$). En termes de survie globale, la différence observée entre les groupes n'a pas été considérée comme significative et la médiane n'était pas atteinte lors de l'analyse.¹⁶¹

Concernant la tolérance, les taux d'évènements indésirables rapportés ont été similaires entre les groupes de traitement. Toutefois, une toxicité plus importante a été rapportée dans le groupe carfilzomib en termes de troubles cardiaques, hématologiques, hydro électrolytiques et d'évènements thromboemboliques.¹⁶¹

3.3.2.3 NINLARO® + REVLIMID®

Par la suite, l'association ixazomib + dabrafénib est venue enrichir l'arsenal thérapeutique disponible dans le myélome multiple

3.3.2.3.1 Ixazomib (NINLARO®)

Le développement clinique de l'ixazomib a commencé avec deux études de phase I^{162, 163}, conduites simultanément avec deux schémas posologiques différents. Ces études ont évalué la tolérance et la réponse au traitement par ixazomib en monothérapie chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire au lénalidomide et/ou à un inhibiteur du protéasome (bortézomib ou carfilzomib). Les résultats ont permis de déterminer que l'administration de l'ixazomib une seule fois par semaine était le schéma le plus adapté. Les deux événements indésirables les plus fréquemment observés dans ces études ont été la thrombocytopénie et la toxicité gastro-intestinale.

Une troisième étude de phase I/II a été conduite chez 43 patients asiatiques atteints de myélome multiple récidivant ou avancé afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association de l'ixazomib avec la dexaméthasone. Le taux de réponses globale (critère de jugement principal) pour le groupe de patients traités par l'association a été de 65%.¹⁶⁴

Après trois études de phase I convaincantes, une étude de phase II a été conçue afin de clarifier le rôle de l'ixazomib dans la prise en charge du myélome multiple.¹⁶⁵ Cette étude avait pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'ixazomib à la dose de 5,5 mg une fois par semaine pendant 3 semaines sur 4, chez 33 patients atteints d'un myélome multiple et ayant présenté une réponse limitée au bortézomib. La dexaméthasone en association à l'ixazomib a été initiée chez 17 patients n'ayant pas atteints la réponse souhaitée (réponse mineure à la fin de deux cycles ou réponse partielle à la fin de quatre cycles) et chez 5 patients à la suite d'une progression de la maladie. Les résultats ont mis en évidence une réponse partiel ou mieux chez 11 patients (34%), avec ou sans ajout de dexaméthasone. Les événements indésirables les plus fréquents ont été la thrombocytopénie, la fatigue, la nausée et la diarrhée.¹⁶⁵

Par ailleurs, l'efficacité et la tolérance de l'ixazomib ont également été étudiées en première ligne de traitement du myélome multiple et comme traitement d'entretien mis en place après une greffe autologue de cellules souches.^{162,166}

Enfin, l'efficacité et la tolérance de l'ixazomib en association au lénalidomide et à la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ont été évaluées dans l'étude de phase III TOURMALINE-MM1¹⁵⁷. Cette étude sera développée dans la section 3.3.2.3.2.

3.3.2.3.2 Évaluation de la combothérapie NINLARO® / REVLIMID®

L'étude de phase III TOURMALINE-MM1¹⁵⁷, randomisée en double-aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'ajout de l'ixazomib à l'association lénalidomide + dexaméthasone versus cette même association administrée seule. Cette étude a été menée chez 722 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Lors de l'analyse finale, les résultats ont mis en évidence une médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de 20,6 mois dans le groupe avec l'ixazomib et de 14,7 mois dans le groupe comparateur soit une différence absolue de 5,9 mois avec un HR = 0,742 (IC95 % [0,587 ; 0,939] ; p=0,012). Cette analyse réalisée par les investigateurs n'ayant pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitements, aussi une analyse complémentaire a été réalisée. Cette nouvelle analyse a permis de conclure de façon formelle à une différence significative entre les deux groupes en termes de SSP. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.¹⁶⁷

Concernant la tolérance, le taux d'évènements indésirables liés au traitement a été similaire entre les deux groupes de traitement. Toutefois, une toxicité plus importante a été rapportée dans le groupe avec l'ixazomib, en termes de troubles digestifs, hématologiques, neurologiques et cutanés.¹⁶⁷

3.3.3 Accès au marché

Au total, ces molécules ont obtenu 12 autorisations de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge du myélome multiple. La chronologie de ces AMM est présentée dans la figure ci-après.

Les indications prises en charge en France sont détaillées dans le tableau ci-après.

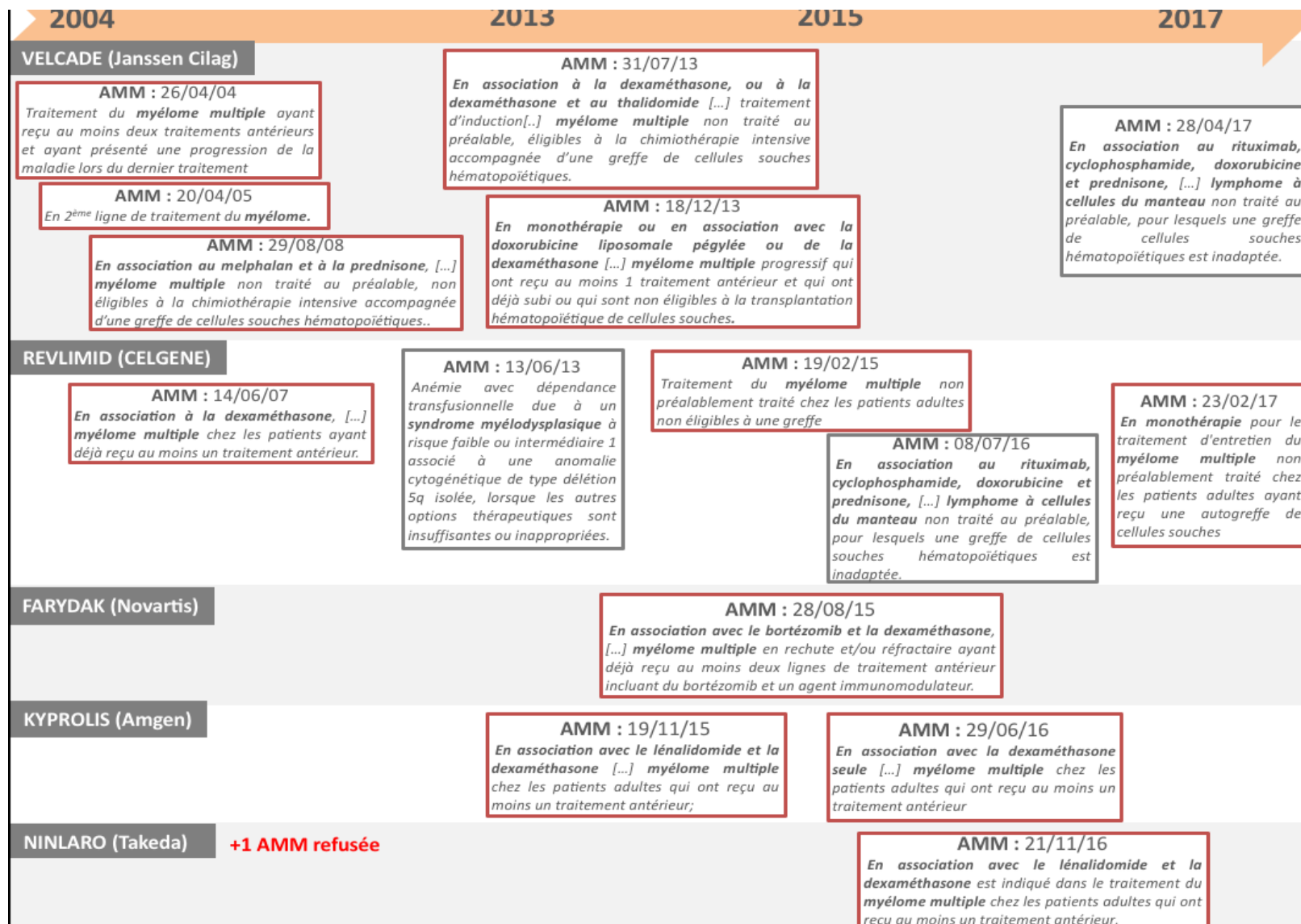


Figure 6 : L01XX et L04AX - Chronologie des AMM obtenues

Tableau 8 : L01XX et L04AX - Prise en charge en France

SPÉCIALITÉ	INDICATION	ATU	AMM	Avis CT	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	SS	COLL
KYPROLIS®	En association avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur	-	29/06/16	24/01/18	Important	IV	III	-	X
NINLARO®	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	ATU nominative	21/11/16	05/07/17	Important	V	IV	X	X
REVLIMID®	Traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire	-	08/07/16	08/03/17	Important	V	Multiple	-	X
	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.	-	19/02/15	25/01/17	Important	III	III	-	X
KYPROLIS®	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	ATU cohorte + nom.	19/11/15	25/05/16	Important	IV	II	-	X
FARYDAK® (en association à VELCADE®)	En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur	ATU cohorte	28/08/15	13/04/16	Modéré	V	III	-	Rétro
VELCADE®	En association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.	-	30/01/15	06/01/16	Important	IV	II	-	X

SPÉCIALITÉ	INDICATION	ATU	AMM	Avis CT	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	SS	COLL
REVLIMID®	Traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées	-	13/06/13	19/11/14	Important	III	III	-	X
VELCADE®	En association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	-	31/07/13	22/01/14	Important	III	III	-	X
	En association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.	-	29/08/08	10/06/09	Important	III	II	-	X
REVLIMID®	En association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	-	14/06/07	10/10/07	Important	III	I	-	X
VELCADE®	En monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.	-	20/04/05	12/04/06	Important	V	-	-	X
	Traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement	-	26/04/04	13/10/04	Important	II	-	-	X

PARTIE III : Analyse de l'accès au marché des combothérapies en France

L'analyse consistait à évaluer la situation actuelle des combothérapies en termes d'évaluation par les autorités de santé en vue du remboursement et de prise en charge.

Cette analyse a collecté toutes les informations disponibles en termes de transparence et de données économiques françaises.

1 Chronologie de l'accès au marché

La première combothérapie à avoir demandé son remboursement au France est l'association MEKINIST® / TAFINLAR®. Son inscription dans le mélanome le 22 novembre 2016 a amorcé le développement d'un nouveau protocole thérapeutique dans le cancer.

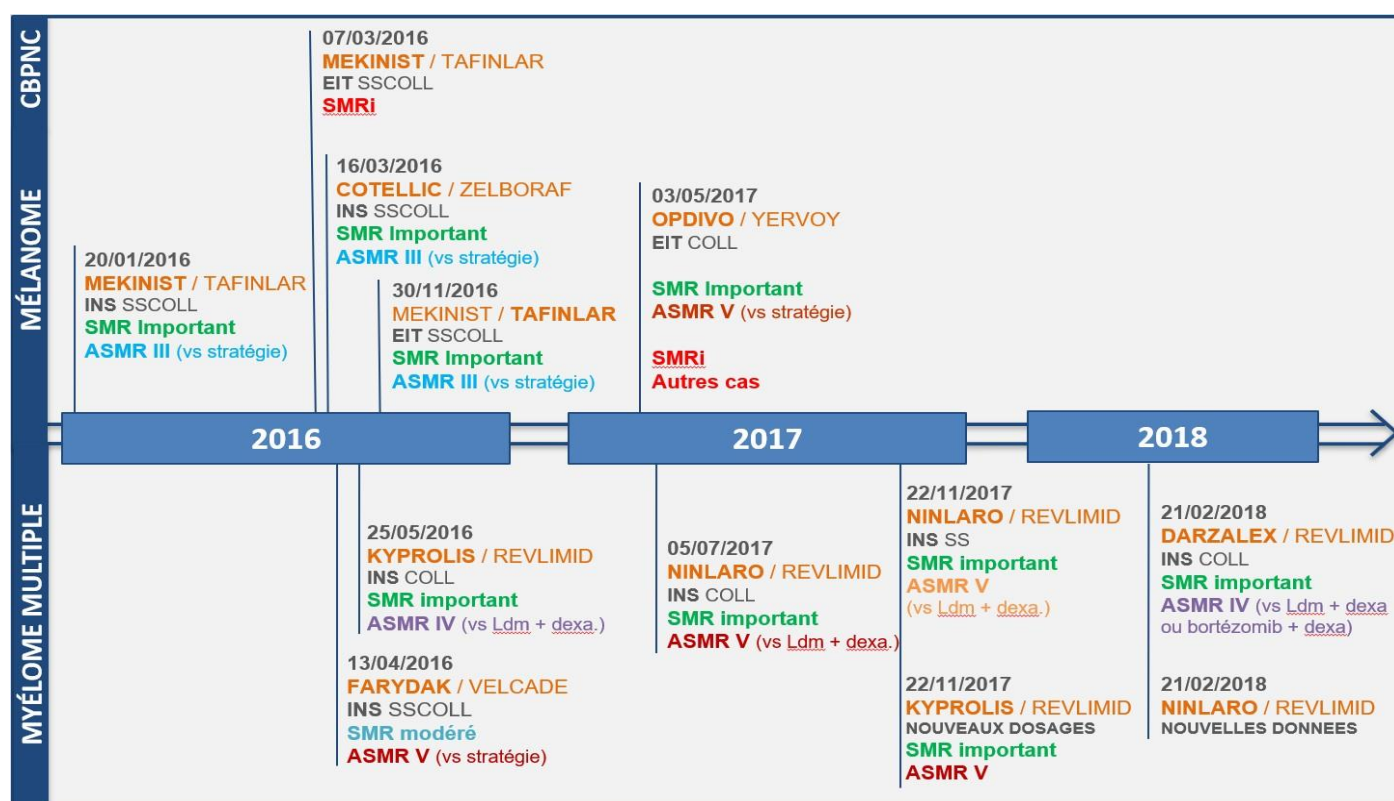


Figure 7 : Chronologie de l'accès au marché des combothérapies

2 Évaluation en vue du remboursement

La Commission de la transparence de la Haute autorité de santé évalue le dossier déposé par l'exploitant du médicament ainsi que les données disponibles dans la littérature scientifique. Cette évaluation est rendue sous la forme d'un avis scientifique statuant sur le Service médical rendu (SMR) et l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament.¹⁶⁸

2.1 Combothérapies évaluées par la Commission de la Transparence

En France, huit combothérapies ont déposé une demande de remboursement dans la prise en charge du mélanome, du CBNPC et du myélome multiple. A ce jour, aucune combothérapie n'a obtenu un avis favorable de la Commission de la Transparence dans le CBNPC.

L'ensemble des informations relatives à l'évaluation des combothérapies par la Commission de la Transparence est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Évaluation des combothérapies par la Commission de la Transparence

Combothérapie concernée	Spécialités	Avis CT	SMR	ASMR	Place dans la stratégie	Liste concernée
MÉLANOME						
TAFINLAR / MEKINIST	MEKINIST (Tramétinib) NOVARTIS	INS 20/01/2016	Important (En association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600)	III (vs stratégie)	1 ^{ère} ligne	SS/COLL
TAFINLAR / MEKINIST	TAFINLAR (Dabrafénib) NOVARTIS	EIT 30/11/2016	Important (En association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600)	III (vs stratégie)	1 ^{ère} ligne	SS/COLL
COTELLIC / ZELBORAF	COTELLIC (Cobimétinib) ROCHE	INS 16/03/2016	Important (En association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-Raf V600)	III (vs stratégie)	1 ^{ère} ligne	SS/COLL
OPDIVO / YERVOY	YERVOY (Ipilimumab) BMS	EIT 25/07/2018	Important (En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avec une expression tumorale faible de PD-L1, ECOG 0 ou 1, B-Raf non muté, pas de métastase cérébrale active)	V	1 ^{ère} ligne	COLL
			Insuffisant (Autres cas)	NA	Pas de place	
OPDIVO / YERVOY	OPDIVO (Nivolumab) BMS	EIT 03/05/2017	Important (En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avec une expression tumorale faible de PD-L1, ECOG 0 ou 1, B-Raf non muté, pas de métastase cérébrale active)	V	1 ^{ère} ligne	COLL
			Insuffisant (Autres cas)	NA	Pas de place	
CBNPC						
TAFINLAR / MEKINIST	TAFINLAR (Dabrafénib) NOVARTIS MEKINIST (Tramétinib) NOVARTIS	EIT 07/03/2018	Insuffisant (En association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC porteur d'une mutation B-Raf V600)	NA	Pas de place	SS/COLL

Combothérapie concernée	Spécialités	Avis CT	SMR	ASMR	Place dans la stratégie	Liste concernée
MYÉLOME MULTIPLE						
FARYDAK / VELCADE	FARYDAK (Panobinostat) NOVARTIS	INS 13/04/2016	Modéré (En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur)	V (vs stratégie)	3 ^{ème} ligne	SS/COLL En cours
KYPROLIS / REVLIMID	KYPROLIS (Carfilzomib) AMGEN	INS 25/05/2016	Important (En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur)	IV (vs léna. + dex.)	2 ^{ème} ligne	COLL (T2A)
		Nouveaux dosages 22/11/2017	Important (En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur)	V	NA	
		EIT 24/01/2018	Important (En association avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur)	IV (vs bortéz. + dexa.)	2 ^{ème} ligne	
		REEVAL 21/02/2018	Important (En trithérapie, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement avant)	III (vs léna. + dexa.)	1 ^{ère} ligne	
NINLARO / REVLIMID	NINLARO (Ixazomib) TAKEDA	INS liste SS 22/11/2017	Important (En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur)	V (vs léna. + dex.)	2 et +	SS/COLL En cours
		INS liste COLL 05/07/2017				
		Nouvelles données 21/02/2018	NA	NA	NA	
DARZALEX / REVLIMID DARZALEX / VELCADE	DARZALEX (Daratumumab) JANSSEN-CILAG	INS 21/02/2018	Important (En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur)	IV (vs léna. + dexa. ou bortéz. + dexa.)	2 ^{ème} ligne	COLL En cours

2.2 Résumé des données cliniques

Pour certaines d'entre elles, les molécules innovantes impliquées dans les combothérapies sont disponibles individuellement. Cette disponibilité fait suite à un développement clinique propre à la molécule, avec des études cliniques conduites en monothérapie dans les aires thérapeutiques concernées. En revanche pour d'autres, le développement clinique s'est concentré exclusivement sur l'efficacité et la tolérance de la molécule en association. Ainsi, le développement clinique des combothérapies peut avoir suivi trois schémas différents.

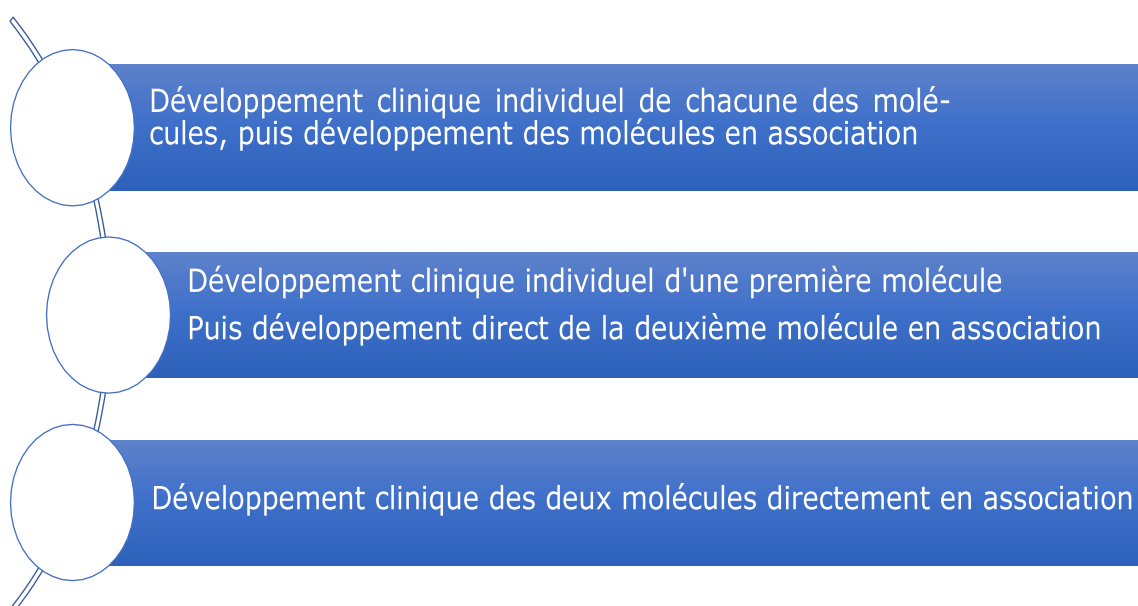


Figure 8 : Les trois schémas de développement clinique d'une combothérapie

Ces différents schémas impliquent directement la puissance du développement clinique des combothérapies. Aussi, au cours de l'évaluation par la Commission de la Transparence nous pouvons nous interroger sur la prise en compte de ce critère en sus des résultats cliniques.

Le détail des études cliniques présentées à la Commission de la Transparence pour l'inscription des combothérapies au remboursement est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Données cliniques relatives aux combothérapies présentées à la Commission de la Transparence

Combothérapie	Étude	Méthode	Comparateur	N	Δ SSP	Δ SG	Δ TRG	ASMR	
MÉLANOME									
OPDIVO® / YERVOY®	CA20967	Phase III, randomisée, double-aveugle, comparative	Ipilimumab	945	+8,6 mois HR = 0,42 IC95% = [0,31 ; 0,57] p<0,0001	Non atteinte vs 19,9 mois	+ 38,4 points IC95% = [31,5 ; 45,2] p<0,0001	V	
	CA20969	Phase II, randomisée, double-aveugle, comparative	Ipilimumab	142	+4,4 mois HR= 0,40 IC95% [0,22 ; 0,71]	-	+48,9 points p<0,0001		
COTELLIC® / ZELBORAF®	Cobrim	Phase III, randomisée, double-aveugle, supériorité	Vémurafénib	495	+3,7 mois HR = 0,51 IC95% = [0,39 ; 0,68]	+4,9 mois HR = 0,70 IC95% = [0,55 ; 0,90]	+22,8 points IC95% = [14,1 ; 31,6]	III (vs stratégie)	
	NCT01271803	Phase Ib, escalade de dose, non comparative	<i>Faible niveau de preuve.</i> → Les résultats n'ont pas été détaillés par la Commission.						
	-	Méta-analyse en réseau (Non publiée)	<i>L'approche statistique utilisée repose sur l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps. Or, au vu des éléments fournis dans le rapport de méta-analyse, cette hypothèse n'est pas vérifiée pour plusieurs essais.</i> → Les résultats n'ont pas été détaillés.						
TAFINLAR® / MEKINIST®	COMBI-d	Phase III, randomisée, double-aveugle, supériorité	Dabrafénib	423	+ 0,5 mois HR = 0,75 IC95% = [0,57 ; 0,99] p=0,035	+6,4 mois HR = 0,71 IC95% = [0,55-0,92] p=0,011	-	III (vs stratégie)	
	COMBI-v	Phase III, randomisée, en ouvert, supériorité	Vémurafénib	704	+ 4 mois HR = 0,56 IC95% = [0,46-0,69]	Na vs 17,2 mois	+13 points		
	BRF113220	Phase I/II, randomisée, en ouvert, non comparative	<i>Étude ayant évalué le tramétinib (1 ou 2 mg) en association au dabrafénib.</i> → Étude non prise en compte par la Commission de la Transparence						

Combothérapie	Étude	Méthode	Comparateur	N	Δ SSP	Δ SG	Δ TRG	ASMR	
CBNPC									
TAFINLAR® / MEKINIST®	BRF113928	Phase II, non randomisée, en ouvert, non comparative	NA	57	9,7 mois [6,9 ; 19,6]	17,6 mois [14,3 ; NE]	63.2% [49,3 ; 75,6]	NA (SMRi)	
				36	NE	24,6 mois IC95% [11,7 ; NE]	53,3% [26,6 ; 78,7]		
MYÉLOME MULTIPLE									
DARZALEX® / VELCADE® (+ dexaméth.)	CASTOR	Phase III, randomisée, en ouvert, comparative	Bortézomib + dexaméth.	498	Non atteinte vs 7,2 mois HR = 0,39 IC95 % [0,28 ; 0,53]	Non atteinte HR= 0,77 IC95 % [0,47 ; 1,26]	-	IV (vs léna. + dexa. ou bortéz. + dexa.)	
DARZALEX® / REVLIMID® (+ dexaméth.)	POLLUX	Phase III, randomisée, en ouvert, comparative	Lénalidomide + dexaméth.	569	Non atteinte vs 18,4 mois HR = 0,37 IC95 % [0,27 ; 0,52]	Non atteinte HR= 0,64 IC95 % [0,40 ; 1,01]	-		
FARYDAK® / VELCADE® (+ dexaméth.)	PANORAMA-1	Phase III, randomisée, double-aveugle, comparative	Bortézomib + dexaméth.	768	+3,9 mois	Pas de différence	Pas de différence 60,7 % vs 54,7 %	V (vs stratégie)	
	PANORAMA-2	Phase II, non comparative	NA	55	-	-	34,5%		
KYPROLIS® / REVLIMID®	ASPIRE	Phase III, randomisée, en ouvert, comparative	Lénalidomide + dexaméth.	792	+8,7 mois HR=0,69 IC 95 % [0,57;0,83] p<0,0001	+4,8 mois NS	-	IV (vs léna. + dex.)	
	ENDEAVOR	Phase III, randomisée, en ouvert, comparative	Étude conduite dans une indication hors-AMM (4 ^{ème} ligne) → Étude non prise en compte par la Commission de la Transparence						
NINLARO® / REVLIMID®	TOURMALINE-MM1	Phase III, randomisée, double-aveugle, comparative	Lénalidomide + dexaméth.	722	+5,9 mois HR=0,742 IC95 % [0,587 ; 0,939] p=0,012	Non atteinte	-	V (vs léna. + dex.)	
	C16003	Phase I	Études réalisées dans une indication hors AMM. → Non prise en compte par la Commission de la Transparence						
	C16004	Phase I							

3 Fixation du prix

En France, le prix d'un médicament est fixé par le Comité économique des produits de santé, en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament. Cette négociation se base essentiellement sur le niveau d'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger.¹⁶⁸

3.1 Résumés des données économiques

Le coût des traitements contre le cancer augmente fortement depuis quelques années. Cette envolée des prix pose un réel problème pour leur prise en charge. La mise à disposition des combothérapies vient renforcer ce trouble économique puisque le coût de traitement revient à sommer le coût individuel de chacune des molécules.

Le coût de traitement mensuel (CTM) des différentes combothérapies est détaillé dans le tableau ci-dessous en fonction des prix publics disponibles. Le calcul des CTM a été réalisé en supposant que le patient était dans sa première année de traitement et à l'aide des constantes suivantes :

- Poids corporel moyen = 70 kg
- Surface corporelle moyenne = 1,7 m²
- 1 mois = 28 jours
- 1 année = 365,25 jours

Tableau 11 : Données économiques relatives aux combothérapies

Combothérapie	CTM spécialité	CTM spécialité	CTM combothérapie
TAFINLAR® / MEKINIST® (Mélanome)	TAFINLAR 5 133,33 €	MEKINIST 5 040,00 €	10 173,33 €
COTELLIC / ZELBORAF (Mélanome)	COTELLIC 7 200,00 €	ZELBORAF 5 988,00 €	13 188,00 €
OPDIVO / YERVOY (Mélanome)	OPDIVO <i>Inscription COLL</i> ➔ Prix non connu	YERVOY <i>Prix T2A</i> 16 072,00 €	NA

DARZALEX / VELCADE (Myélome multiple)	DARZALEX Prix ATU 9 700,35 €	VELCADE Prix T2A 3 516,28 €	13 216,63 €
DARZALEX / REVLIMID (Myélome multiple)	DARZALEX Prix ATU 10 624,19 €	REVLIMID Prix T2A 4 191,81 €	14 816,00 €
FARYDAK / VELCADE (Myélome multiple)	FARYDAK Prix ATU 5 480,00 €	VELCADE Prix T2A 3 516,28 €	8 996,28 €
KYPROLIS / REVLIMID (Myélome multiple)	KYPROLIS Prix T2A 3 957,25 €	REVLIMID Prix T2A 4 191,81 €	8 149,06 €
NINLARO / REVLIMID (Myélome multiple)	<i>Pas encore inscrit</i>	REVLIMID Prix T2A 4 191,81 €	NA

3.2 Coûts de traitement

Le coût de traitement mensuel pour chaque combothérapie, a été calculé en se référant à la posologie moyenne recommandée dans le résumé des caractéristiques produit. Ces coûts de traitement mensuel (CTM) sont présentés dans le graphique ci-après.

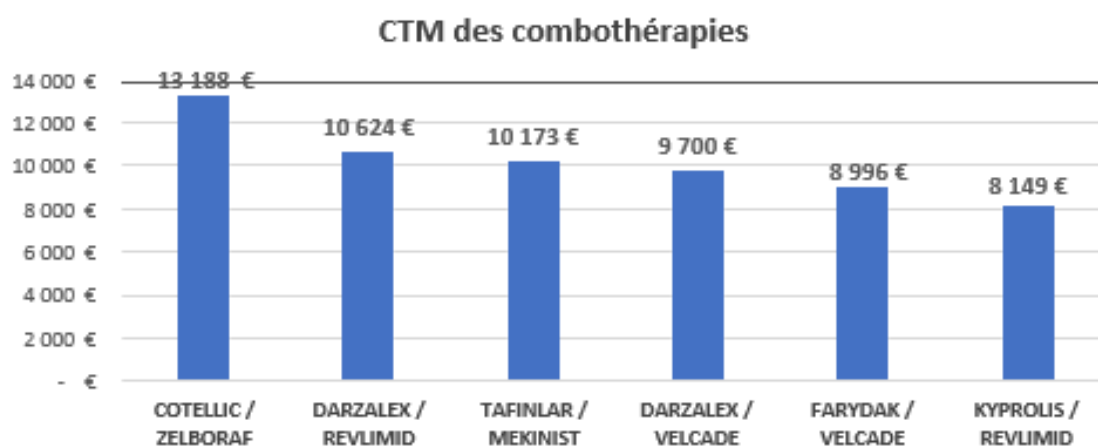


Figure 9 : Coût de traitement mensuel des combothérapies

4 Délai d'accès au marché

La directive européenne de 2001 a fixé le délai d'accès au marché des médicaments à 180 jours. En pratique réelle, ce délai est beaucoup plus long et représente un problème

pour les patients d'une part et pour les industriels d'autre part. En France, sur la période 2014-2016 le délai moyen était de 530 jours.

Aussi, afin d'améliorer les délais post-AMM et de rendre le marché du médicament français plus attractif au niveau européen les autorités ont fait de cette problématique une priorité. Le 10 juillet dernier, au cours du huitième Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) le gouvernement s'est, entre autres, engagé à diviser par trois le délai d'accès aux médicaments innovants.

Cet engagement devrait bénéficier directement aux combothérapies qui à ce jour, ont un délai moyen d'accès au marché de 382 jours.

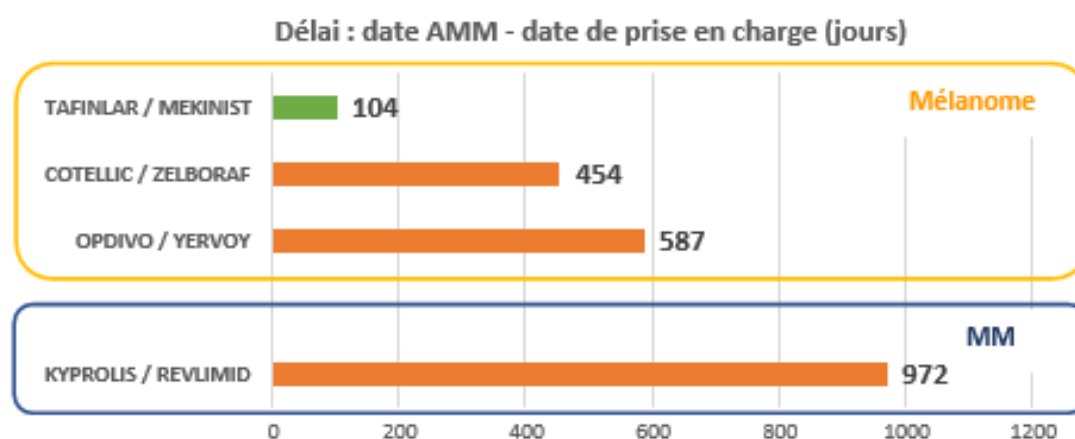


Figure 10 : Délais d'accès au marché des combothérapies

A ce jour, les quatre autres combothérapies indiquées dans le myélome multiple ne sont toujours pas inscrites. Au 10 septembre 2018, le délai depuis leur AMM était de :

- 1 201 jours pour la combothérapie FARYDAK® / VELCADE®,
- 658 jours pour la combothérapie NINLARO® / REVLIMID®,
- 500 jours pour la combothérapie DARZALEX® / REVLIMID®,
- 10 jours pour la combothérapie DARZALEX® / VELCADE®.

CONCLUSION

Au cours des deux dernières décennies, trois générations de médicaments oncologiques se sont succédées et ont permis à l'oncologie des avancées considérables : les cytotoxiques, les thérapeutiques dites ciblées et plus récemment l'immunothérapie. La recherche a permis de repenser et de faire évoluer la prise en charge des patients atteints de cancer. Même si les chimiothérapies conventionnelles sont loin d'être supplantées, et qu'il reste encore une large place aux inhibiteurs de kinases, l'oncologie a vu l'apparition de nouveaux protocoles thérapeutiques : les combothérapies.

Les résultats cliniques de ces associations de molécules montrent pour chacune une réelle efficacité et amélioration de l'état de santé des patients. La synergie des deux molécules associées permet une amélioration incrémentale significative, notamment en termes de survie sans progression et de survie globale. A ce jour, dix combothérapies sont disponibles en Europe dans la prise en charge du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules et du myélome multiple. Parmi elles, huit ont obtenu leur remboursement en France.

Cependant, un problème de taille accompagne cette innovation : le coût de traitement. En effet, le prix des nouveaux médicaments disponibles en oncologie explose. Sur les 16,1 milliards d'euros que représente la prise en charge annuelle des cancers en France, soit 10 % des dépenses de l'Assurance maladie, 3,2 milliards sont dus au coût des traitements contre le cancer.¹⁶⁹ Le surcoût lié aux nouveaux traitements anticancéreux est estimé à 1,2 milliard d'euros par an.¹⁶⁹

Devant une telle problématique, la question du financement des combothérapies s'avère délicate. Le système de soins actuel peut-il supporter des coûts de plus en plus élevés sans remettre en question l'égalité d'accès aux soins ?

TABLE DES FIGURES

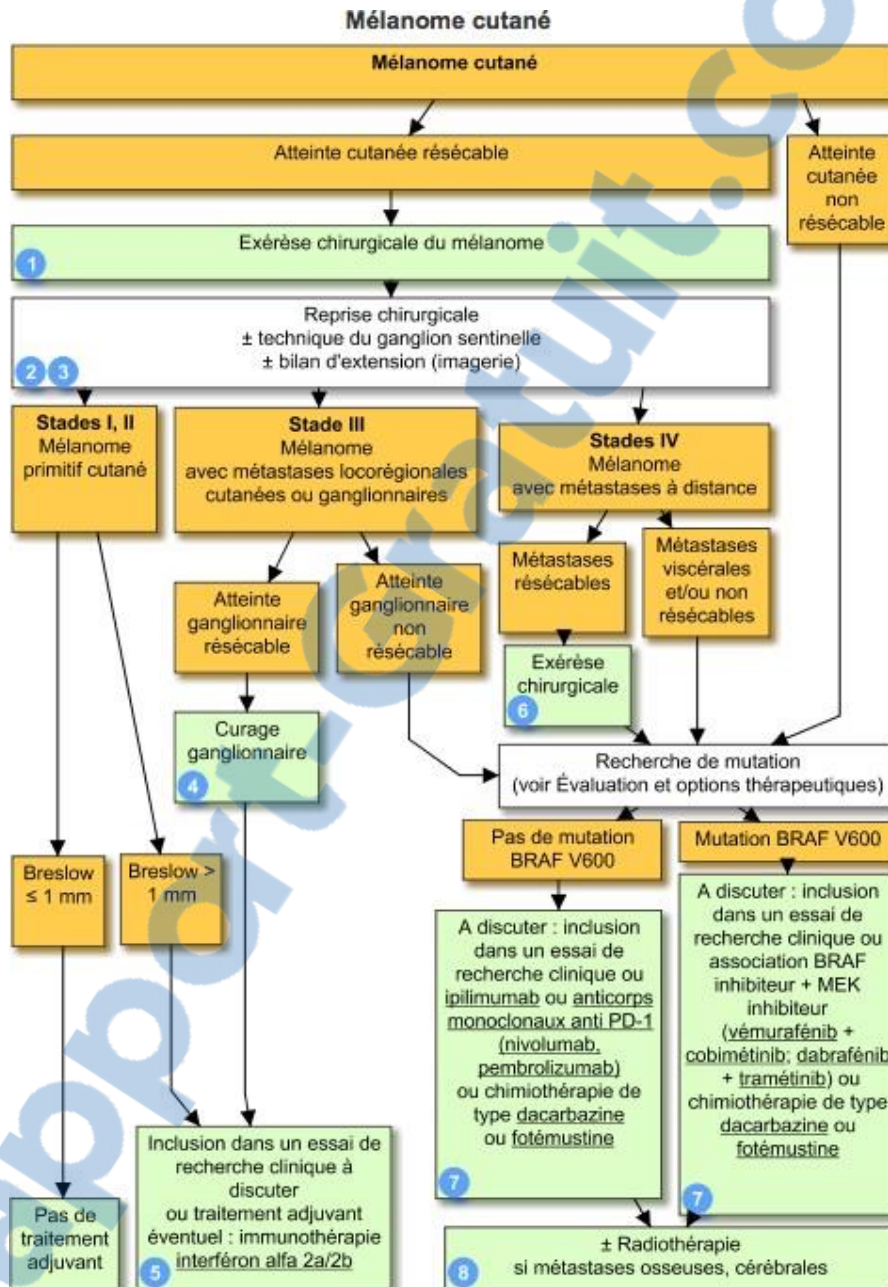
Figure 1 : Synthèse du parcours d'accès au marché des médicaments	5
Figure 2 : Résumé des différentes étapes de l'identification des combothérapies	18
Figure 3 : L01XE - Chronologie des AMM	36
Figure 4 : L01XC - Chronologie des AMM obtenues	51
Figure 5 : L01XX et L04AX - Chronologie des AMM obtenues	67
Figure 6 : Chronologie de l'accès au marché des combothérapies	70
Figure 7 : Les trois schémas de développement clinique d'une combothérapie	74
Figure 8 : Coût de traitement mensuel des combothérapies	78
Figure 9 : Délais d'accès au marché des combothérapies	79

TABLE DES TABLEAUX

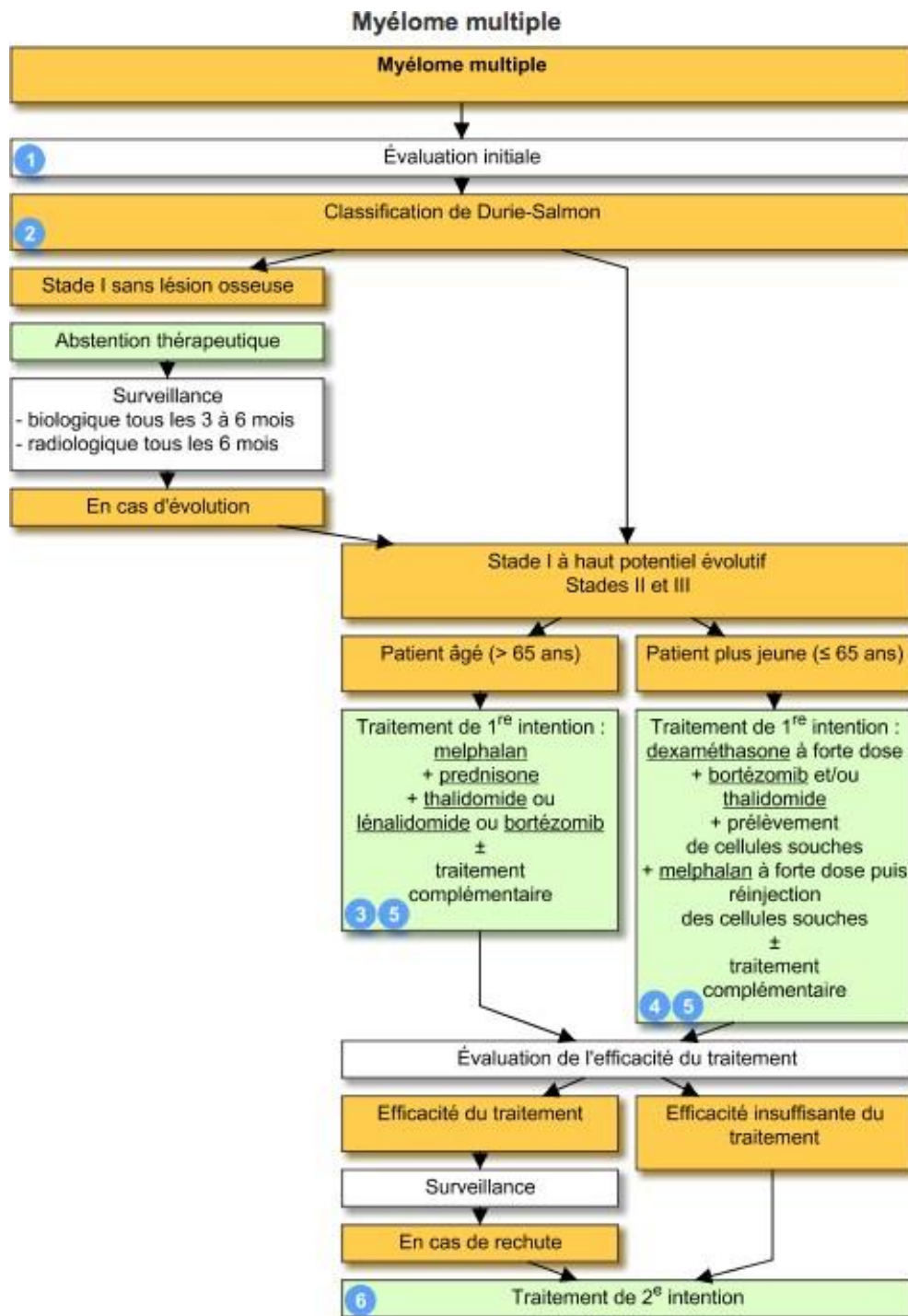
Tableau 1 : Répartition des avis de l'EMA en fonction de l'aire thérapeutique concernée	17
Tableau 2 : Résultats de l'identification des combothérapies	19
Tableau 3 : Mécanisme d'action des L01XE	22
Tableau 4 : L01XE - Prise en charge en France	37
Tableau 5 : Mécanisme d'action des L01XC	38
Tableau 6 : L01XC - Prise en charge en France	52
Tableau 7 : Mécanisme d'action des L01XX et L04AX	54
Tableau 8 : L01XX et L04AX - Prise en charge en France	68
Tableau 9 : Évaluation des combothérapies par la Commission de la Transparence	72
Tableau 10 : Données cliniques relatives aux combothérapies présentées à la Commission de la Transparence	75
Tableau 11 : Données économiques relatives aux combothérapies	77

ANNEXES

Annexe 1 : Prise en charge du mélanome cutané



Annexe 2 : Prise en charge du myélome multiple



Annexe 3 : Détails des 8 avis exclus à l'étape 3 de l'analyse

Spécialité de l'AMM (DCI)	Classe ATC (Classe thérapeutique)
ZYTIGA (<i>abiraterone</i>)	L02BX03 (Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes)
FASLODEX (<i>fulvestrant</i>)	L02BA03 Antagoniste réceptrice aux œstrogènes)
PEMETREXED HOSPIRA (<i>pemetrexed</i>)	L01BA04 (Analogues de l'acide folique)
NEOFORDEX (<i>dexaméthasone</i>)	H02AB02 (Corticoïde)
ARMISARTE (<i>pemetrexed</i>)	L01BA04 (Analogues de l'acide folique)
CIAMBRA (<i>pemetrexed</i>)	L01BA04 (Analogues de l'acide folique)
PEMETREXED HOSPIRA (<i>pemetrexed</i>)	L01BA04 (Analogues de l'acide folique)
ABRAXANE (<i>paclitaxel</i>)	L01CD01 (Taxane)

Annexe 4 : Détails des 26 avis exclus à l'étape 4 de l'analyse

Spécialité de l'AMM (DCI)	Spécialité(s) indiquée(s) en association
TRAZIMERA (<i>trastuzumab</i>)	Chimiothérapie ou inhibiteur de l'aromatase
VERZENIOS (<i>abemaciclib</i>)	Inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant
VOTUBIA (<i>everolimus</i>)	-
KANJINTI (<i>trastuzumab</i>)	Chimiothérapie ou inhibiteur de l'aromatase
MYLOTARG (<i>gemtuzumab</i>)	Chimiothérapie
HERZUMA (<i>trastuzumab</i>)	Chimiothérapie ou inhibiteur de l'aromatase
MVASI (<i>bevacizumab</i>)	Chimiothérapie
ONTRUZANT (<i>trastuzumab</i>)	Chimiothérapie ou inhibiteur de l'aromatase
GAZYVARO (<i>obinutuzumab</i>)	Chimiothérapie
KISQALI (<i>ribociclib</i>)	Inhibiteur de l'aromatase
BLITZIMA (<i>rituximab</i>)	Chimiothérapie
RITEMVIA (<i>rituximab</i>)	Chimiothérapie
TUXELLA- RITUZENA (<i>rituximab</i>)	Chimiothérapie
RIXIMYO (<i>rituximab</i>)	Chimiothérapie
RIXATHON (<i>rituximab</i>)	Chimiothérapie
AVASTIN (<i>bevacizumab</i>)	Chimiothérapie
TRUXIMA (<i>rituximab</i>)	Chimiothérapie
ARZERRA (<i>ofatumumab</i>)	Chimiothérapie
IBRANCE (<i>palbociclib</i>)	Endocrinothérapie
LARTRUVO (<i>olaratumab</i>)	Chimiothérapie
ONIVYDE (<i>irinotecan</i>)	Chimiothérapie
KYPROLIS (<i>carfilzomib</i>)	Dexaméthasone (corticoïde)
GAZYVARO (<i>obinutuzumab</i>)	Chimiothérapie
PORTRAZZA (<i>necitumumab</i>)	Chimiothérapie
CYRAMZA (<i>ramucirumab</i>)	Chimiothérapie
AVASTIN (<i>bevacizumab</i>)	Chimiothérapie

Accès au marché des combothérapies en oncologie

RÉSUMÉ

Mots-clés :

Market access of the combination therapies in oncology

ABSTRACT

Keywords:

Faculté de Santé Département Pharmacie

16 boulevard Daviers 49100 ANGERS

Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

BIBLIOGRAPHIE

¹ Sénat. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce. 13 juin 2018. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>. Consulté le 30/08/2019.

² Ministère des Solidarités et de la Santé. Les 3 champs de l'innovation en santé. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/article/les-3-champs-de-l-innovation-en-sante>
Consulté le 30/08/2019.

³ INCa. Innovation médicamenteuse en cancérologie. Étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation. Janvier 2018.

⁴ HAS. Les bonnes pratiques cliniques. 1987. Disponible sur : https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM_BonnesPratiquesCliniques_RecherchePersonneHumaine.pdf. Consulté le 30/07/2018.

⁵ JO. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. 30 novembre 2006. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256>.

⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé. Autorisations temporaires d'utilisation. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
(Consulté le 25/08/2019).

⁷ ANSM. Cycle de vie des produits de santé. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Vers-les-innovations-de-demain/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Vers-les-innovations-de-demain/(offset)/3). Consulté le 30/07/2018.

⁸ Ferlay J et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.

⁹ Réseau Mélanome Ouest. Incidence et mortalité. Disponible sur : <https://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/incidence-et-mortalite-672.html>
(Consulté le 25/08/2019)

¹⁰ HAS. Stratégie du diagnostic précoce du mélanome. Octobre 2006. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/melanome_synthese.pdf
(Consulté le 25/08/2019)

¹¹ Bossard et al. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. Ann Oncol. 2007. 14 Suppl 5, v61-118.

¹² RANCIM. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries. Eur J Cancer 43, 149-60.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de YERVOY du 19/11/2014.

¹⁴ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

-
- ¹⁵ ESMO. Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules ? Disponible sur : [https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-\(CPNPC\)-un-Guide-pour-les-Patients.pdf](https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-(CPNPC)-un-Guide-pour-les-Patients.pdf)
(Consulté le 28/05/2019)
- ¹⁶ Société Française de Dermatologie. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Septembre 2017.
- ¹⁷ HAS. Recommandation de prise en charge du mélanome. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti_pd1_opdivo_et_keytruda.pdf. Consulté le 30/07/2018.
- ¹⁸ INVS. Les chiffres 2010 du cancer. Disponibles sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/presse/2010/communiqués/cp_projection_cancer_040510/. Consulté le 30/07/2018.
- ¹⁹ INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon non à petites cellules. Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Septembre 2010. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1. Consulté le 30/07/2018.
- ²⁰ ESMO. Cancer du poumon non à petites cellules, guides pour les patients. Disponible sur : <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>. Consulté le 30/07/2018.
- ²¹ NCCN Guidelines. Non-small-cell lung cancer. Version 3.2018.
- ²² Eberhardt et al., 2015
- ²³ Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27:V1-V27.
- ²⁴ Rapport de l'INCA 2014
- ²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de DARZALEX du 21 février 2018.
- ²⁶ SFH. Référentiel complet, version finale de 2008-2009. Disponible sur : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf). Consulté le 02/08/2018.
- ²⁷ HAS. Les médicaments biosimilaires. 04 décembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
Consulté le 25/08/2019.
- ²⁸ OMS. Classification ATC. Disponible sur : https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
- ²⁹ Pharmacomédical.org. Inhibiteurs de protéines kinases. Disponible sur : <https://pharmacomédical.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-proteines-kinases>
(Consulté le 24/08/2019)
- ³⁰ Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf>
(Consulté le 15/08/2019)

³¹ RCP. TAFINLAR INN-Dabrafenib. Disponible sur :

(Consulté le 15/08/2019)

³² RCP. ZELBORAF INN-Vemurafenib. Disponible sur :

(Consulté le 15/08/2019)

³³ RCP. BRAFTOVI INN-Encorafenib. Disponible sur :

(Consulté le 15/08/2019)

³⁴ RCP. MEKINIST INN-Trametinib. Disponible sur :

(Consulté le 15/08/2019)

³⁵ RCP. COTELLIC INN-Cobimetinib. Disponible sur :

(Consulté le 15/08/2019)

³⁶ RCP. MEKTOVI INN-Binimetinib. Disponible sur :

(Consulté le 15/08/2019)

³⁷ Menzies A, Long G and Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Design, Development and Therapy* 2012;6 391–405.

³⁸ Kefford R, Arkenau H, Brown MP, et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors [abstract]. *J Clin Oncol.* 2010;28(15 Suppl):S611, Abstract 8503.

³⁹ Kefford R, Arkenau HT, Brown M, et al. Selective inhibition of oncogenic BRAF V600E/K/D by GSK2118436: evidence of clinical activity in subjects with metastatic melanoma [abstract]. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(6):912, Abstract 929.

⁴⁰ Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1893–1901.

⁴¹ Trefzer U, Minor DR, Ribas A, et al. BREAK-2: a phase IIA trial of the selective BRAF kinase inhibitor GSK2118436 in patients with BRAF (V600E/K)-positive metastatic melanoma [abstract]. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24:1020, Abstract LBA1021–1021.

⁴² HAS. Avis de transparence TAFINLAR du 07/05/2014. Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13242_TAFINLAR_PIC_INS_Avis3_CT13242.pdf

(Consulté le 20/09/2018)

⁴³ Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1087–1095.

⁴⁴ Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9839):358–365.

-
- ⁴⁵ Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a Phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(8): 773–781.
- ⁴⁶ Infante JR, Papadopoulos KP, Bendell JC, et al. A Phase 1b study of trametinib, an oral mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitor, in combination with gemcitabine in advanced solid tumours. *Eur J Cancer.* 2013;49(9):2077–2085.
- ⁴⁷ Iwona Lugowska, Hanna Kosela-Paterczyk, Katarzyna Kozak and Piotr Rutkowski. Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 2251–2259.
- ⁴⁸ Tolcher AW, Patnaik A, Papadopoulos KP, et al. Phase I study of the MEK inhibitor trametinib in combination with the AKT inhibitor afuresertib in patients with solid tumors and multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(1):183–189.
- ⁴⁹ Kin K, Keffer R, Pavlick A, et al. Phase II Study of the MEK1/MEK2 Inhibitor Trametinib in Patients With Metastatic BRAF-Mutant Cutaneous Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 1; 31(4): 482–489.
- ⁵⁰ Blumenschein GR Jr, Smit EF, Planchard D, et al. A randomized Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2015;26(5):894–901.
- ⁵¹ Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107–114.
- ⁵² Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1877–88
- ⁵³ HAS. Avis de transparence MEKINIST du 20/01/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14705_MEKINIST_PIC_INS_Avis3_CT14705.pdf (Consulté le 20/09/2018)
- ⁵⁴ ASCO. OMBI-AD: A Phase III Randomized Double Blind Study of Dabrafenib (GSK2118436) in Combination With Trametinib (GSK1120212) Versus Two Placebos in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation- positive Melanoma After Surgical Resection. Disponible en ligne : <http://www.asco-post.com/News/59122> . Consulté le 31/08/2018.
- ⁵⁵ HAS. Avis de transparence TAFINLAR / MEKINIST du 07/03/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16334_TAFINLAR_MEKINIST_PIC_EI_Avis3_CT16334.pdf (Consulté le 20/09/2018)
- ⁵⁶ Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(9):809–819.
- ⁵⁷ Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600- mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707–714.
- ⁵⁸ A. Ribas, K. B. Kim, L. M. Schuchter, et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:15_suppl, 8509-8509.
- ⁵⁹ HAS. Avis de transparence ZELBORAF du 03/10/2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf_03102012_avis_ct12121.pdf

(Consulté le 20/09/2018)

⁶⁰ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–2516.

⁶¹ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15 Suppl):Abstract 8502.

⁶² Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, et al. Open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma (mM) patients (pts) with symptomatic brain metastases (BM) [abstract]. *Ann Oncol*. 2012;23:ix366, Abstract 1125P.

⁶³ Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.

⁶⁴ Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)- mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248-60.

⁶⁵ HAS. Avis de transparence COTELLIC du 16/03/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14929_COTELLIC_PIC_INS_Avis2_CT14929.pdf (Consulté le 20/09/2018)

⁶⁶ Delord JP, Robert C, Nyakas M, et al. Phase I dose-escalation and expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23:5339–5348.

⁶⁷ Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus & trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase

⁶⁸ Kefford R, Sullivan R, Miller WH, et al. Preliminary results from a phase Ib/II, open-label, dose-escalation study of the oral selective BRAF inhibitor LGX818 in combination with the oral MEK1/2 inhibitor MEK162 in BRAF V600-dependent advanced solid tumors. 8th World Congress of Melanoma, Hamburg, Germany; July 2013.

⁶⁹ Bendell J, Papadopoulos K, Jones S et al. A Phase I Dose-Escalation Study of MEK Inhibitor MEK162 (ARRY- 438162) in Patients with Advanced Solid Tumors. Presented at: 2011 AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics. San Francisco, CA, USA, 12–16 November 2011. Crossref, Google Scholar Go back to content.

⁷⁰ Bendell JC, Javle M, Bekaii-Saab TS et al. A Phase I dose-escalation and expansion study of binimetinib (MEK162), a potent and selective oral MEK1/2 inhibitor. *Br. J. Cancer* 116(5), 575–583 (2017).

⁷¹ Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label Phase II study. *Lancet Oncol*. 14(3), 249–256 (2013).

⁷² Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS- mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, Phase III trial. *Lancet Oncol*. 18(4), 435–445 (2017)

⁷³ Pierre Fabre. Présentation des résultats de l'étude de phase 3 COLUMBUS dans le mélanome avec mutation BRAF à l'occasion du congrès annuel de la Society for Melanoma Research (SMR). 10 novembre 2016.

-
- ⁷⁴ InstitutCurie. L'immunothérapie. Disponible sur : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/anticorps-monoclonaux>
(Consulté le 15/08/2019)
- ⁷⁵ Deligne C et al. Le double visage des anticorps monoclonaux en oncologie. Disponible sur : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/01/medsci2013291p57/medsci2013291p57.html
(Consulté le 15/08/2019)
- ⁷⁶ RCP. YERVOY INN-Ipilimumab. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)
- ⁷⁷ RCP. OPDIVO INN-Nivolumab. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)
- ⁷⁸ RCP. EMLICITI INN-Elotuzumab. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emliciti-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)
- ⁷⁹ RCP. DARZALEX INN-Daratumumab. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)
- ⁸⁰ Damery L. Thèse. Innovation thérapeutique en oncologie : problématique de l'accès et de l'évaluation en pratique courante. Exemple du suivi des anti-PD1. 24 juin 2016.
- ⁸¹ Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 16 janv 2010;29(3):489-98.
- ⁸² Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet Oncology*. févr 2010;11(2):155-64.
- ⁸³ O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. août 2010;21(8):1712-7.
- ⁸⁴ Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med*. 2011;9:204.
- ⁸⁵ Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res*. 1 sept 2009;15(17):5591-8.
- ⁸⁶ Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
- ⁸⁷ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.

-
- ⁸⁸ Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26):2443-54.
- ⁸⁹ Brahmer JR, Horn L, Gandhi L. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. *J Clin Oncol*. 2014, 32:Abstract8112.
- ⁹⁰ Gettinger SN, Shepherd FA, Antonia SJ, et al. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. *J Clin Oncol*. 2014; 32:Abstract8024.
- ⁹¹ Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18):2004-12.
- ⁹² Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, 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*. 2015; 16(3):257-65.
- ⁹³ Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014; 32(10):1020-30.
- ⁹⁴ Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(21):2006-17.
- ⁹⁵ Drake CG, McDermott DF, Sznol M, et al. Survival, safety, and response duration results of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in a phase I trial in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Long-term patient follow-up. *J Clin Oncol*. 2013; 31: Abstract4514.
- ⁹⁶ Motzer R, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13): 1430-7.
- ⁹⁷ Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(4):311-9.
- ⁹⁸ Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34):4015-22.
- ⁹⁹ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123- 35.
- ¹⁰⁰ Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4):320-30.
- ¹⁰¹ Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 23-34.
- ¹⁰² Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19):1803-13.
- ¹⁰³ Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4):320-30.
- ¹⁰⁴ Weber JS, D'Angelo SP, Minor D. 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*. 2015 Apr;16(4):375-84

¹⁰⁵ Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207–19.

¹⁰⁶ Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551–60.

¹⁰⁷ Tzogani K, Penninga E, Schougaard Christiansen ML et al. EMA Review of Daratumumab for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2018 May; 23(5): 594–602

¹⁰⁸ Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et col. CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754-66

¹⁰⁹ Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et col. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319-31

¹¹⁰ HAS. Avis de transparence de DARZALEX du 21/02/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16172_DARZALEX_en_association_PIC_INS_Avis3_CT16172.pdf
(Consulté le 20/09/2018)

¹¹¹ Medscape. Myélome multiple : le daratumumab autorisé en première ligne en Europe. Disponible sur : <https://francais.medscape.com/voirarticle/3604401>
(Consulté le 20/09/2018)

¹¹² Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*.

¹¹³ Mateos MV, Granell M, Oriol Rocafiguera A, et al. A phase II single-arm safety study of elotuzumab in combination with thalidomide and low dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(s1):361–2.

¹¹⁴ Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1960–5.

¹¹⁵ Palumbo A, Offidani M, Pégourie B, et al. Elotuzumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: 2-year follow-up. *Blood*. 2015;126(23):510–0.

¹¹⁶ Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood*. 2016;127(23):2833–40.

¹¹⁷ Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1953–9.

¹¹⁸ Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015;2(12): 516–527.

¹¹⁹ Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*. 2017 Sep;178(6):896-905

¹²⁰ Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.

¹²¹ International Myeloma Foundation. Comprendre EMPLICITI. Disponible sur : https://www.myeloma.org/sites/default/files/2019-03/u-emp_fr_2017_d1_web.pdf
(Consulté le 20/09/2018)

¹²² RCP. VELCADE INN-Bortezomib. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)

¹²³ RCP. KYPROLIS INN-Carfilzomib. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)

¹²⁴ RCP. NINLARO INN-Ixazomib. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/09/2019)

¹²⁵ RCP. FARYDAK INN-Panobinostat. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)

¹²⁶ RCP. REVLIMID INN-Lenalidomide. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_fr.pdf
(Consulté le 15/08/2019)

¹²⁷ Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, et al: A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 8:2505-2511, 2002.

¹²⁸ Kane RC, Bross PF, Farrell AT, et al: Velcade: US FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *The Oncologist* 8:508-513, 2003.

¹²⁹ Shetty V, Verspoor F, Nguyen H, et al: Effect of proteasome inhibition by bortezomib on tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) (abstract 1534). *Blood* 102:442a, 2003.

¹³⁰ Hamilton AL, Eder JP, Pavlick AC, et al: PS-341: phase I study of a novel proteasome inhibitor with pharmacodynamic endpoints (abstract 336). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:85a, 2001.

¹³¹ Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al: A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Cancer* 127:165-172, 2004.

¹³² Assouline S, Belch A, Sehn L, et al: A phase II study of bortezomib in patients with mantle cell lymphoma (abstract/poster 3358). *Blood* 102:902a-903a, 2003.

¹³³ Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al: Update on a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent or aggressive non-Hodgkin's lymphoma (abstract/ poster 6581). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:575, 2004.

¹³⁴ rtezomib in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma (abstract/poster 6582). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:576, 2004.

-
- ¹³⁵ Davis NB, Taber DA, Ansari RH, et al: Phase II trial of PS-341 in patients with renal cell cancer: A University of Chicago Phase II Consortium Study. *J Clin Oncol* 22:115-119, 2004.
- ¹³⁶ Kondagunta GV, Drucker B, Schwartz L, et al: Phase II trial of bortezomib for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 22:3720-3725, 2004
- ¹³⁷ Hegewisch-Becker S, Sterneck M, Schubert U, et al: Phase I/II trial of bortezomib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) (abstract/poster 4089). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:334, 2004
- ¹³⁸ Maki RG, Kraft A, Demetri GD, et al: A phase II multicenter study of proteasome inhibitor PS-341 (LDP-341, bortezomib) for untreated recurrent or metastatic soft tissue sarcoma (STS); CTEP study 1757 (abstract 3291). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:819, 2003.
- ¹³⁹ Stevenson JP, Nho CW, Johnson SW, et al: Phase II/pharmacodynamic trial of PS-341 (bortezomib, Velcade) in advanced non-small cell lung cancer (abstract/poster 7145). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:649, 2004
- ¹⁴⁰ Fanucchi M, Belt RJ, Fossella F, et al: Phase 2 study of bortezomib ± docetaxel in previously treated advanced non-small cell lung cancer patients: interim analysis (abstract/ poster 7107). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:640, 2004 .
- ¹⁴¹ Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al: Experience with long-term therapy using the proteasome inhibitor, bortezomib, in advanced multiple myeloma (MM) (abstract 2337). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:581, 2003
- ¹⁴² Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, et al: Bortezomib vs dexamethasone in relapsed multiple myeloma: A phase 3 randomized study (APEX). A report of the interim analysis (abstract/poster 6511). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:558, 2004.
- ¹⁴³ Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood* 2013;122:2331-7.
- ¹⁴⁴ San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206.
- ¹⁴⁵ HAS. Avis de transparence FARYDAK du 13/04/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14710_FARYDAK_PIC_INS_Avis3_CT14710.pdf (Consulté le 20/09/2018)
- ¹⁴⁶ Richardson P, Blood E, Constantine S et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15; 108(10): 3458-3464.
- ¹⁴⁷ Phillip McCarthy, , M.D., Kouros Owzar, Ph.D., Craig C. Hofmeister, M.D., David D. Hurd, . Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10; 366(19): 1770-1781.
- ¹⁴⁸ Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91.

-
- ¹⁴⁹ HAS. Avis de transparence REVLIMID du 25/01/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15763_REVLIMID_PIC_EI_myelome_multiple_Avis2_CT15763.pdf
(Consulté le 20/09/2019)
- ¹⁵⁰ Hideshima T, Raje N, Richardson P and Anderson K. A review of lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Feb; 4(1): 129–136.
- ¹⁵¹ Dimopoulos MA¹, Hussein M, Swern AS and Weber D. Impact of lenalidomide dose on progression-free survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2011 Oct;25(10):1620-6.
- ¹⁵² HAS. Avis de transparence REVLIMID du 10/10/2007. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4856_revlimid_.pdf
(Consulté le 20/09/2019)
- ¹⁵³ Knop S¹, Gerecke C, Liebisch P et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood.* 2009 Apr 30;113(18):4137-43.
- ¹⁵⁴ Jakubowiak AJ¹, Richardson PG, Zimmerman T et al. Perifosine plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma: a Phase I Multiple Myeloma Research Consortium study. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(4):472-80.
- ¹⁵⁵ Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J.* 2017 Apr 21;7(4):e554.
- ¹⁵⁶ Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol.* 2018 Apr;36(2):463-470.
- ¹⁵⁷ Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1621–1634.
- ¹⁵⁸ Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817–25.
- ¹⁵⁹ Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015;126:2284–90.
- ¹⁶⁰ Wang M, Martin T, Bensinger W, et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;122:3122–8.
- ¹⁶¹ HAS. Avis de transparence KYPROLIS du 25/052016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14858_KYPROLIS_PIC_INS_AvisPos-tAud_CT14858.pdf
(Consulté le 20/09/2019)
- ¹⁶² Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1503–1512.
- ¹⁶³ Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014; 124: 1038–1046.

¹⁶⁴ Gupta N, Goh YT, Min CK, et al. Pharmacokinetics and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in Asian patients with relapsed/refractory myeloma: a phase 1 study. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 103.

¹⁶⁵ Kumar SK, Laplant B, Roy V, et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J* 2015; 5: e338.

¹⁶⁶ Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-weekly oral MLN9708 (ixazomib citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide (Len) and dexamethasone (Dex) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MM): final phase 1 results and phase 2 data. *Blood* 2013; 122: 535.

¹⁶⁷ HAS. Avis de transparence NINLARO du 05/07/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf (Consulté le 20/09/2019)

¹⁶⁸ Ministère des Solidarités et de la Santé. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement> Consulté le 25/08/2019

¹⁶⁹ Institut curie. Observation cancer : coût des traitements. 6 septembre 2017. Disponible sur : <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements> . Consulté le 07/09/2018.