



## Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers

Hélène Denis, Claire Davoine, Elisabeth Bermudez, Ghislain Grosjean, Manon Schwager, Norbert Ifrah, Muriel Dahan, Sophie Negellen

Reçu le 25 octobre 2018  
Accepté le 16 décembre 2018  
Disponible sur internet le :  
11 janvier 2019

Institut national du cancer (INCa), 52, avenue André-Morizet, 92513 Boulogne-Billancourt cedex, France

### Correspondance :

Hélène Denis, Institut national du cancer (INCa), 52, avenue André-Morizet, 92513 Boulogne-Billancourt cedex, France.  
hdenis@institutcancer.fr

### Mots clés

Immunothérapies  
Médicaments  
Anti-PD-1  
Anti-PD-L1  
Anti-CTLA  
Cellules CAR-T

### ■ Résumé

L'offre des médicaments anticancéreux a été récemment bouleversée par l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de points de contrôle. Actuellement, un anti-CTLA-4, deux anti-PD-1 et deux anti-PD-L1 sont autorisés dans l'Union Européenne, dans sept types de cancers différents. Le développement clinique de ces thérapies est encore en plein essor : en juillet 2017, plus de 1500 essais cliniques évaluaient des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 dans une vingtaine de localisations différentes et ce chiffre continue d'augmenter. À court terme en France, d'autres médicaments d'immunothérapie, les cellules CAR-T, viendront compléter cet arsenal thérapeutique. Ces immunothérapies apparaissent comme une véritable révolution dans le traitement de certains cancers. Néanmoins, de nombreux enjeux y sont associés notamment en termes d'identification des patients répondeurs, de bon usage tant du point de vue des stratégies thérapeutiques que de la sécurité d'emploi et de l'organisation des soins. En outre, les dépenses associées à ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab sont conséquentes et ont presque triplé en un an, passant de 120 millions d'euros en 2015 à plus de 340 millions d'euros en 2016. Ceci conduit à s'interroger sur la capacité de notre système de santé à maintenir un accès équitable à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients. Aussi, l'institut national du cancer a souhaité dédier son rapport annuel thématique sur ces immunothérapies innovantes, en ciblant plus particulièrement les inhibiteurs de points de contrôle et les cellules CAR-T, afin de produire un état des lieux et s'interroger sur les différents enjeux associés à ces thérapies.

### Keywords

Immunotherapies  
Medicines  
Anti-PD-1  
Anti-PD-L1  
Anti-CTLA-4  
CAR-T cells

### ■ Summary

#### Specific immunotherapies in the treatment of cancers

*The offer of anti-cancer drugs has recently been disrupted by the introduction of checkpoint inhibitors on the market. Currently, one anti-CTLA-4, two anti-PD-1 and two anti-PD-L1 are authorized in the European Union, in seven different types of cancer. The clinical development of these therapies is still in full swing: in July 2017, more than 1 500 clinical trials were evaluating anti-PD-1, anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 drugs in about twenty different locations and this number*

*continues to increase. In the short term in France, other immunotherapies, the CAR-T cells, will complete this therapeutic arsenal. These immunotherapies appear as a real revolution in the treatment of some cancers. Nevertheless, many issues are associated with these therapies, particularly regarding the identification of good responders, the proper use of these drugs including the management of therapeutic strategies and safety profile, as well as the organization of care. In addition, the expenses associated with ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab are substantial and almost tripled in one year, going from 120 million euros in 2015 to more than 340 million euros in 2016. This raises the question of the ability of the current healthcare system to maintain equitable access to innovation and best treatments for all patients. For all these reasons, the French National Cancer Institute decided to dedicate its thematic annual report on these innovative immunotherapies, targeting in particular checkpoint inhibitors and CAR-T cells, in order to produce an inventory of current data and an analysis regarding the different issues associated with these therapies.*

## Introduction

L'institut national du cancer, agence d'expertise sanitaire et scientifique, chargé de coordonner la lutte contre les cancers en France, a souhaité dédier son rapport annuel thématique aux immunothérapies spécifiques en ciblant plus particulièrement les inhibiteurs de points de contrôle et les cellules CAR-T. Ce rapport a notamment pour but de produire un état des lieux du développement clinique, de l'arrivée sur le marché et du profil de sécurité de ces thérapies ainsi que de fournir une analyse sur les différents enjeux associés. Il s'adresse principalement aux professionnels de santé, aux institutions et agences de santé françaises ainsi qu'aux autres parties intéressées. Le présent article de synthèse reprend les points clés de ce rapport, consultable et téléchargeable sur <http://www.e-cancer.fr/>.

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses.

Dans ce domaine, l'offre des médicaments anticancéreux a été récemment bouleversée par la mise sur le marché de nouveaux médicaments d'immunothérapie spécifique, les inhibiteurs de points de contrôle (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) dont le mécanisme d'action est illustré ci-dessous [1] (figure 1). Ces médicaments permettent de bloquer les « freins de l'immunité » (PD-1, PD-L1, CTLA-4) et donc de réactiver le système immunitaire afin que celui-ci lutte plus efficacement contre les cellules tumorales.

À court terme en France, d'autres immunothérapies spécifiques, cette fois de thérapie cellulaire et génique et bénéficiant du statut de médicament de thérapie innovante (MTI), les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T, CAR-T cells), viendront compléter cet arsenal.

Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, -les lymphocytes T-, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface (figure 2). Cette production

de cellules modifiées à partir de lymphocytes T autologues permet d'éviter les situations de rejet. Les récepteurs spécifiques exprimés à la surface des cellules lymphocytaires T modifiées, alors appelées cellules CAR-T, leur permettront de repérer des antigènes présents à la surface des cellules tumorales et de recruter des molécules de signalisation intracellulaires nécessaires à l'activation du lymphocyte T. [1]. La structure du récepteur antigénique chimérique (CAR), illustrée ci-dessous, permet de s'affranchir du contexte de la reconnaissance HLA préalable. Les inhibiteurs de points de contrôle aussi bien que les cellules CAR-T sont associés à de nombreux enjeux, notamment en termes de recherche clinique et d'identification des patients répondeurs, de bon usage tant du point de vue des stratégies thérapeutiques que de la sécurité d'emploi, de l'organisation des soins et de l'économie. À ceci s'ajoutent des enjeux éthiques et sociaux qui sont difficiles à appréhender dans la littérature de par le faible nombre de publications existantes référencées à ce sujet.

## Un développement clinique riche

Le développement clinique des inhibiteurs de points de contrôle et des cellules CAR-T est intense. Une extraction sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) [2] réalisée en juillet 2017 a permis d'identifier plus de 1500 essais cliniques en cours dans le monde, évaluant :

- quinze anti-PD-1 dans 733 essais cliniques, 83 en phase III ;
- huit anti-PD-L1 dans 311 essais cliniques, 50 en phase III ;
- trois anti-CTLA-4 dans 282 essais cliniques, 39 en phase III ;
- trente-quatre cibles différentes visées par des cellules CAR-T dans 189 essais cliniques (dont 86 ciblant CD19).

Cela représente plus de 285 000 patients inclus ou à inclure.

## Les inhibiteurs de points de contrôle

Une vingtaine de localisations sont concernées par le développement des inhibiteurs de points de contrôle. Pour les anti-PD1,

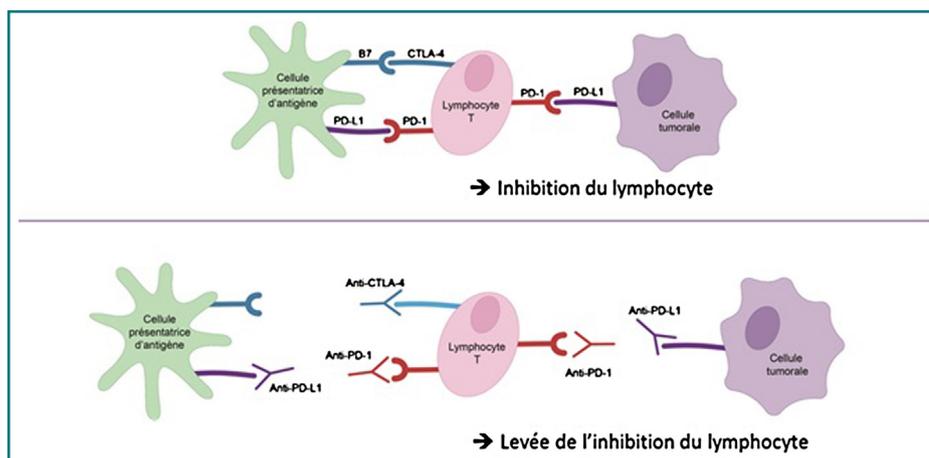


FIGURE 1  
Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4. Source INCA

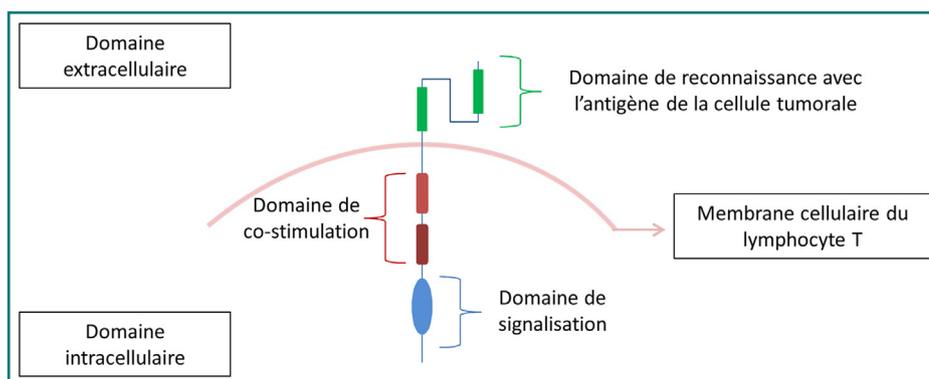


FIGURE 2  
Cellule CAR-T : structure du récepteur antigénique chimérique s'exprimant à la surface du lymphocyte T modifié. Source INCA

les deux cancers majoritairement concernés en phase III sont le cancer du poumon et le mélanome, ce qui correspond aux deux localisations dans lesquelles le nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) et le pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) ont reçu leur première autorisation de mise sur le marché (AMM). Les anti-PD-1 ont démontré leur efficacité ou sont en cours d'évaluation dans de nombreuses localisations, mais pour certains cancers, les développements ont été ralentis voire abandonnés en raison d'une activité insuffisante ou d'une toxicité inacceptable. Ainsi, par exemple, les développements actuels en phase III dans les cancers du sein et colorectaux sont restreints à des sous-groupes de patients où les anti-PD1 semblent actifs (cancer du sein triple négatif et cancer colorectal avec une instabilité microsatellitaire élevée). Certaines études évaluant le pembrolizumab dans le myélome multiple en association à la dexaméthasone et aux médicaments immunomodulateurs (IMiD), ont par ailleurs été arrêtées en raison d'une augmentation du risque de décès [3].

En outre, une part conséquente des essais cliniques concerne des associations comportant une ou plusieurs immunothérapies. Plus de la moitié des essais cliniques de phase III évaluent les inhibiteurs de points de contrôle en association avec au moins une autre thérapie (anti-PD-1 :  $n = 42/83$  ; anti-PD-L1 :  $n = 33/50$  ; anti-CTLA-4 :  $n = 30/39$ ). Il s'agit le plus souvent d'associations avec des chimiothérapies conventionnelles ou avec une autre immunothérapie spécifique.

### Les cellules CAR-T

En 2017, 94 % des essais cliniques en cours avec des cellules CAR-T étaient des essais de phases I et I-II. Les cellules CAR-T évaluées ont des cibles variées traduisant la diversité de l'offre en cours de développement.

L'efficacité des premières cellules CAR-T autologues, c'est-à-dire produites à partir des propres lymphocytes T du patient, a été démontrée dans des cancers hématologiques ; mais de

nombreuses études sont en cours pour évaluer leur potentielle efficacité dans le traitement de tumeurs solides.

De nouvelles générations de cellules CAR-T sont en cours de développement : elles présentent des améliorations structurelles dont l'objectif est d'amplifier l'activité thérapeutique.

Des cellules CAR-T allogéniques, produites à partir des lymphocytes T d'un donneur, sont aussi en développement et certaines d'entre elles pourraient permettre de standardiser la production et l'emploi de ces thérapies (« cellules CAR-T universelles »).

### Les programmes soutenus par l'Institut National du Cancer

Les centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>), centres investigateurs spécialisés dans les essais précoces de nouveaux médicaments, reçoivent un soutien logistique et financier de l'Institut national du cancer. L'enquête annuelle d'activité des CLIP<sup>2</sup> a permis de mettre en évidence l'augmentation importante du nombre de nouveaux essais cliniques concernant les immunothérapies spécifiques :

- 80 nouveaux essais cliniques de ce type ont été ouverts au sein de ces centres en 2016 ;
- les essais évaluant des inhibiteurs de points de contrôle sont passés de 27 en 2015 à 55 en 2016 ;
- une majorité d'entre eux concernaient les anti-PD-1 et les anti-PD-L1, avec respectivement 30 et 23 nouveaux essais ;
- 1601 patients ont été inclus en 2016 dans des essais cliniques évaluant des immunothérapies spécifiques au sein de centres CLIP<sup>2</sup>.

Le programme de recherche clinique AcSé vise à proposer et à sécuriser l'accès hors AMM à des thérapies déjà autorisées dans une autre indication. Les traitements sont alors étudiés

dans des essais cliniques de phase II ouverts à des patients, adultes et enfants, atteints d'un cancer, en situation d'échec thérapeutique et ne pouvant bénéficier d'un essai clinique actif. Lancé en 2013, le programme AcSé poursuit son évolution et propose de nouveaux protocoles sur des innovations thérapeutiques émergentes. Ainsi, l'arrivée sur le marché des anti-PD-1 a conduit à la mise en place de deux nouveaux essais AcSé au cours du premier semestre 2017. Ils ont pour objectif l'évaluation du nivolumab et du pembrolizumab dans certains cancers rares en s'appuyant sur l'organisation des réseaux cancers rares labellisés par l'INCa. Au 1er janvier 2018, 51 patients ont été inclus dans l'essai AcSé nivolumab et 49 dans l'essai AcSé pembrolizumab.

### Les inhibiteurs de points de contrôle autorisés dans l'Union européenne et les cellules CAR-T autorisées aux États-Unis

#### Les inhibiteurs de points de contrôle

Au 1<sup>er</sup> février 2018, cinq inhibiteurs de points de contrôle sont autorisés dans l'Union européenne dans sept types de cancers différents. Les localisations concernées par les AMM de ces différents médicaments sont présentées dans le [tableau 1](#), couplées à la date d'obtention de l'indication. Ces AMM sont soutenues par des essais cliniques pivots démontrant pour plus de la moitié le prolongement de la survie globale avec un traitement par inhibiteur de point de contrôle, par rapport à un traitement de référence [4-8].

#### Les cellules CAR-T

L'enregistrement de deux médicaments cellules CAR-T aux États-Unis s'est fondé sur des essais de phase II menés en ouvert et non comparatifs. Les localisations concernées par les indications

TABLEAU 1

**Présentation des types de cancers dans lesquels les inhibiteurs de points de contrôle ont (au moins) une indication thérapeutique approuvée dans l'Union européenne**

Types de cancers <sup>1</sup>	Inhibiteurs de points de contrôle				
	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1		Anti-PD-L1	
	Ipilimumab (Yervoy®)	Nivolumab (Opdivo®)	Pembrolizumab (Keytruda®)	Avelumab (Bavencio®)	Atezolizumab (Tecentriq®)
Mélanome	2011	Juin-15	Juillet-15		
Cancer bronchique non à petites cellules		Octobre-15	Août-16		Septembre-17
Carcinome à cellules rénales		Avril-16			
Lymphome de Hodgkin classique		Novembre-16	Mai-17		
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		Avril-17			
Carcinome urothélial		Juin-17	Août-17		Septembre-17
Carcinome à cellules de Merkel				Septembre-17	

<sup>1</sup>Les libellés exacts des indications sont présentés dans le rapport.

TABLEAU II  
Médicaments cellules CAR-T autorisés aux États-Unis<sup>1</sup>

Molécule (nom de spécialité)	Localisations concernées par les indications américaines	Date d'autorisation par la FDA
Tisagenlecleucel (Kymriah™)	Leucémies aiguës lymphoblastiques de type B	30 août 2017
	Lymphome	01 mai 2018
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta™)	Lymphome	18 octobre 2017

<sup>1</sup>À noter que ce tableau a été actualisé par rapport à la version présentée dans le rapport disponible sur le site de l'INCa. Kymriah™ a obtenu une extension d'indication après édition du rapport pour le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. Les autres libellés exacts des indications sont présentés dans le rapport.

américaines et les dates d'obtention des autorisations sont résumées dans le [tableau II](#) [9,10]. Ces deux médicaments ont été enregistrés dans l'Union européenne pour les mêmes cancers hématologiques en août 2018, après publication du rapport de l'INCa.

## Une médecine de plus en plus personnalisée

Les inhibiteurs de points de contrôle font partie de ce que l'on appelle la « médecine de précision ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés à partir d'une connaissance plus accrue des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs. L'expression de certains biomarqueurs permet d'identifier des patients qui répondent mieux à un traitement que d'autres. Ainsi, certaines AMM sont maintenant conditionnées à la recherche préalable de biomarqueurs prédictifs :

- expression de PD-L1 : l'AMM européenne restreint la prescription du pembrolizumab dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules en première ligne aux patients ayant plus de 50 % des cellules tumorales exprimant PD-L1, l'expression de PD-L1 étant associée à une meilleure réponse au traitement [7] ;
- instabilité microsatellitaire : une AMM « agnostique » a été attribuée au pembrolizumab par la FDA pour le traitement de cancers, toutes histologies confondues, chez des patients porteurs d'une anomalie des gènes de réparation de l'ADN (dMMR), ou présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) [11].

Néanmoins, l'hétérogénéité de la qualité des prélèvements et la variation de l'expression des gènes au cours du temps constituent des facteurs limitants, inhérents aux approches de détection utilisant des prélèvements tumoraux. De plus, la faisabilité et le déploiement de ces tests sur le territoire national ont un impact sur le choix de l'immunothérapie en pratique courante, et donc potentiellement sur les stratégies thérapeutiques.

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

validation de biomarqueurs prédictifs restent des enjeux majeurs de la recherche clinique dans ce domaine, afin de mieux distinguer les patients répondeurs des non-répondeurs et définir les populations cibles où le rapport bénéfices/risques de ces médicaments est positif.

## Un bouleversement des stratégies thérapeutiques

L'arrivée sur le marché des inhibiteurs de points de contrôle a entraîné la réévaluation des stratégies thérapeutiques de certains cancers, notamment le mélanome avancé non résecable ou métastatique (stade III inopérable/IV), le cancer bronchique non à petites cellules métastatique et le carcinome rénal avancé. En venant renforcer l'arsenal thérapeutique actuel, les inhibiteurs de points de contrôle offrent ainsi la possibilité de nouvelles lignes de traitement, retardant aussi potentiellement le recours aux soins palliatifs.

La redéfinition de ces stratégies thérapeutiques dans des recommandations de bonnes pratiques est un enjeu majeur en termes de bon usage. Cependant, une telle redéfinition se heurte parfois à des obstacles méthodologiques en l'absence d'essais cliniques comparatifs par rapport aux traitements de référence actuels.

La question de la durée et de la dose optimale de traitement par inhibiteur de point de contrôle pour chaque localisation de cancer reste également en suspens en l'absence de données cliniques probantes. Ainsi, si aujourd'hui l'AMM de l'ipilimumab préconise quatre cycles de traitement dans le mélanome, les AMM des anti-PD-1 et anti-PD-L1 recommandent une administration « jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable » ou « tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement » [4-8].

Le traitement par cellules CAR-T, quant à lui, est considéré par certains experts comme une révolution dans le traitement d'une partie des cancers hématologiques. L'immunothérapie cellulaire adoptive a d'ailleurs été identifiée comme « Advance of the year 2018 » par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO)

dans son 13e rapport annuel sur les progrès contre le cancer [12].

Néanmoins, afin d'anticiper leur arrivée en France, en particulier celle des deux médicaments déjà autorisés aux États-Unis, il est nécessaire de bien définir les profils de patients éligibles et la place de la réinjection de cellules CAR-T. Des études comparatives entre cellules CAR-T et greffes de cellules souches hématopoïétiques sont attendues pour affiner la définition des stratégies thérapeutiques.

## Un profil de sécurité d'emploi particulier

### Inhibiteurs de points de contrôle

L'arrivée de ces nouvelles thérapies a induit un changement de paradigme en matière de gestion des effets indésirables. En effet, ces médicaments sont associés le plus souvent à des effets indésirables d'origine immunologique (EII) potentiellement graves et parfois imprévisibles. Ils peuvent survenir dès l'instauration de l'immunothérapie et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. La gestion des EII repose souvent sur la prescription d'un traitement immunosuppresseur. Ces EII nécessitent des mesures de prévention, de suivi et de gestion différentes des traitements classiques de chimiothérapie. Dans ce contexte, la bonne information des professionnels de santé hospitaliers et de ville sur ces mesures est fondamentale. À cet effet, l'Institut national du cancer élabore des recommandations dédiées à la prévention et à la gestion des effets indésirables des anticancéreux (disponibles sur e-cancer.fr) et développe actuellement une recommandation dédiée aux inhibiteurs de points de contrôle.

En raison de cette spécificité immunologique et du spectre très large des effets indésirables susceptibles de survenir avec ces médicaments, l'implication de spécialistes d'organe dans leur prévention et leur gestion, en lien étroit avec les oncologues ou les hématologues, devient indispensable. Si les pathologies cutanées et les dysfonctionnements endocriniens (insuffisance antéhypophysaire, dysthyroïdie, diabète) ont été largement évoqués, d'autres effets indésirables sont identifiés en vie réelle, tels que les toxicités cardiaques pour les anti-PD-1.

Ce dernier point souligne tout l'intérêt du suivi des inhibiteurs de points de contrôle en vie réelle en raison du peu de recul sur leur profil de sécurité d'emploi, du nombre limité de patients inclus dans les études cliniques et de la rapidité du déploiement de ces traitements. Un tel suivi passe à la fois par le système de pharmacovigilance et par la collecte de données en vie réelle via des études dédiées. De telles études permettent en outre de surveiller les modalités d'utilisation des médicaments et les prescriptions hors référentiels.

Un risque d'augmentation de la fatigue a été aussi observé avec les inhibiteurs de points de contrôle. La fatigue reste le symptôme le plus fréquemment ressenti par les personnes traitées pour un cancer et peut avoir un impact sur la qualité de vie des patients. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions quant

à l'impact des inhibiteurs de points de contrôle sur la qualité de vie. En effet, son évaluation demeure complexe de par la subjectivité de la mesure et l'absence d'études spécifiquement dédiées.

### Cellules CAR-T

Dans les résumés des caractéristiques du produit des deux cellules CAR-T anti-CD19 approuvées par la FDA, une attention particulière est portée sur deux types d'effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

D'une part, le syndrome de relargage des cytokines qui survient généralement durant la première semaine suivant la perfusion des cellules CAR-T et qui peut durer jusqu'à sept jours. Ce syndrome se traduit cliniquement par la présence de fièvre, hypotension, tachycardie, hypoxie, frissons, arythmies cardiaques. La prévention et la gestion de cet effet indésirable nécessitent notamment la prescription d'antirécepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6, tel que le tocilizumab, hors AMM (spécialité commercialisée en France : Roactemra®), et l'implication du service de réanimation médicale.

D'autre part, une atteinte neurologique peut survenir dans les huit premières semaines après l'injection des cellules CAR-T et peut provoquer chez le patient une encéphalopathie, des maux de tête, des tremblements, de l'anxiété et de l'épilepsie. Cet effet indésirable peut durer environ deux semaines.

Il convient de noter que s'agissant d'organismes génétiquement modifiés, un suivi à long terme des patients est nécessaire pour compléter les connaissances sur le profil de sécurité d'emploi en particulier virologique des cellules CAR-T.

La question du suivi en vie réelle de ces médicaments est cruciale et nécessite une anticipation avant la commercialisation en France, voire dans l'Union européenne des cellules CAR-T. En raison des enjeux de sécurité d'emploi à moyen et long termes spécifiques des cellules CAR-T et de leur population cible attendue pour le moment assez restreinte, la mise en œuvre d'un suivi exhaustif, par exemple via un registre des patients est à anticiper. À cet égard, un groupe de travail s'est réuni le 9 février 2018 à l'European Medicines Agency (EMA) sur cette thématique [13].

## L'utilisation des inhibiteurs de point de contrôle en France

### Conditions de prescription et de délivrance

Les inhibiteurs de point de contrôle commercialisés en France sont des médicaments de liste I, réservés à l'usage hospitalier. Ils sont administrés par perfusion intraveineuse à l'hôpital. Les prescriptions sont réservées exclusivement aux spécialistes (oncologues/hématologues).

### Organisation des soins : séances versus hospitalisations complètes

Ces traitements sont le plus souvent administrés en hôpital de jour, sous surveillance adéquate, et nécessitent du temps

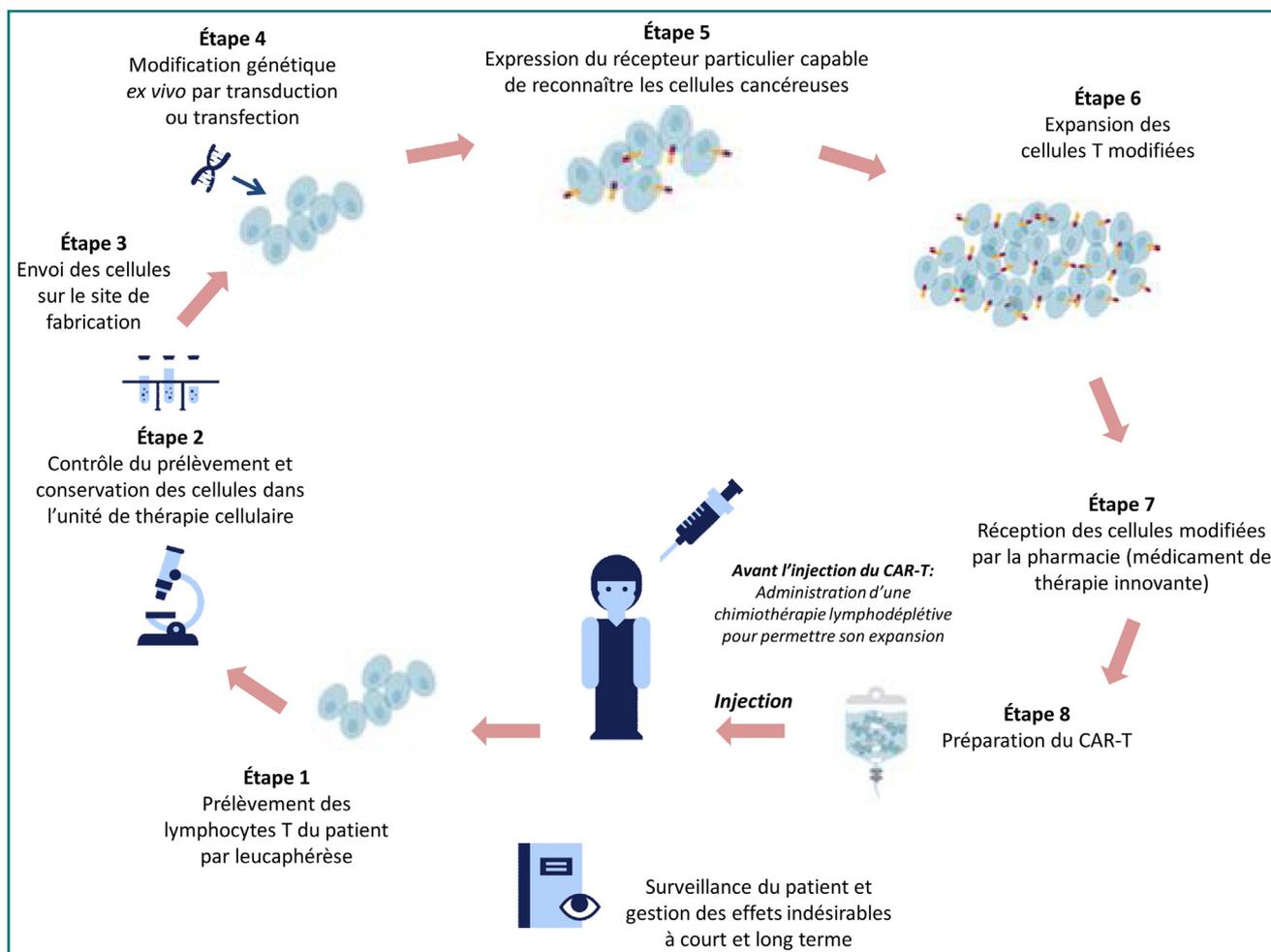


FIGURE 3  
Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues. Source INCa

médical et un infirmier dédié. Seulement 5 % des administrations de nivolumab, 9 % pour pembrolizumab et 11 % de celles de l'ipilimumab, ont été réalisées en hospitalisation complète en 2016 (données ATIH, traitement INCa). Face à la constante augmentation de la file active, les personnels hospitaliers devront s'adapter aux contraintes logistiques qui en découlent.

### Nombre de patients traités

Depuis 2014, on observe une diminution du nombre de nouveaux patients traités par ipilimumab (1080 nouveaux patients en 2014, 561 nouveaux patients en 2015 et 322 nouveaux patients en 2016). À l'inverse, on observe une augmentation du nombre de nouveaux patients traités par nivolumab (3966 nouveaux patients en 2015 et 8720 en 2016) et pembrolizumab (903 nouveaux patients en 2015 et 1023 en 2016) (données ATIH, traitement INCa).

### Population cible

La Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé les populations cibles en France pour ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab, toutes indications confondues, à environ 20 000 nouveaux patients par an [14-31].

### Service médical rendu et amélioration du service médical rendu

Au 1<sup>er</sup> février 2018, la HAS a évalué le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de trois inhibiteurs de points de contrôle (pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab) pour un total de 12 indications thérapeutiques concernant cinq localisations de cancers : le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le carcinome rénal, le lymphome de Hodgkin et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou [14-31] :

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

### Inscription sur la liste en sus

Au 1<sup>er</sup> février 2018, toutes les indications thérapeutiques évaluées par la HAS sont inscrites sur la liste en sus, à l'exception du nivolumab dans le traitement de la maladie de Hodgkin et dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, ainsi que du pembrolizumab dans le traitement du carcinome urothélial chez les patients inéligibles aux sels de platine. À noter que l'ipilimumab a été radié de la liste en sus depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018 pour son indication dans le mélanome de l'adulte dans les suites d'une réévaluation du SMR et de l'ASMR par la Commission de la transparence en 2017.

### Cellules CAR-T : un circuit complexe

Le processus de fabrication et le circuit de ces médicaments, illustrés dans la *figure 3*, sont complexes. L'arrivée en France des cellules CAR-T nécessitera de se poser la question de la restriction de leur emploi à certains centres spécialisés.

### La soutenabilité des dépenses

#### Des prix élevés

Seules trois des cinq immunothérapies spécifiques autorisées dans l'Union européenne ont actuellement un prix défini et disponible en France. L'atezolizumab et l'avelumab ayant obtenu leur AMM plus récemment, leur prix n'a pas encore été déterminé. À titre indicatif, il faut compter plus de 15 000 euros pour 12 semaines de traitement avec un anti-PD-1 en monothérapie pour un patient de 70 kg. Bien que ces prix soient du même ordre de grandeur que les prix observés avec certaines thérapies ciblées innovantes telle que l'anti-BRAF vemurafenib dans le mélanome non résecable ou métastatique, ces prix restent largement supérieurs à ceux d'anti-HER2 ou d'anti-CD20 tels que respectivement trastuzumab et rituximab par exemple. Toutefois, la particularité des immunothérapies réside dans la multiplication des indications dans lesquelles sont développées ces thérapies. Ainsi, le nombre de patients éligibles à recevoir ces traitements sera probablement supérieur à celui des thérapies ciblées.

Pour les CAR-T, aux États-Unis, le prix d'une injection de tisa-glenlecleucel serait de 475 000 dollars (US) [32] et d'axicabtagene ciloleucel de 373 000 dollars (US) [33]. Ceci suppose une anticipation des modalités de financement de tels médicaments lorsqu'ils seront autorisés en France.

### Dépenses associées aux inhibiteurs de point de contrôle

L'évolution des dépenses associées aux inhibiteurs de point de contrôle est très rapide : en miroir de l'augmentation du nombre d'indications thérapeutiques autorisées pour les inhibiteurs de points de contrôle, les dépenses associées à ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab ont presque triplé en un an en France, passant de 120 millions d'euros en 2015 à plus de 340 millions d'euros en 2016 (données ATIH).

En outre, les coûts croissent en raison des modalités d'administration au long cours de la plupart des molécules (jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable). Le développement d'associations d'immunothérapies spécifiques entre elles est un autre facteur pouvant contribuer à l'accroissement des dépenses. Les tests moléculaires peuvent aussi engendrer une augmentation des coûts totaux.

### Des enjeux économiques majeurs

Les développements cliniques de phase III des inhibiteurs de points de contrôle dans de multiples localisations tumorales, de plus en plus souvent en association sans durée de traitement déterminée, présagent d'une majoration des dépenses liées à ces médicaments.

L'arrivée des cellules CAR-T sur le marché américain et, à court terme, dans l'Union européenne fait émerger de nombreuses nouvelles questions quant au coût réel d'un tel traitement, eu égard au circuit complexe du médicament et au parcours qui en découle pour le patient. Aux États-Unis, le financement des cellules CAR-T fait l'objet de « contrats de performances » avec pour critère d'évaluation la réponse au traitement. La France étudie la pertinence et la faisabilité de tels contrats, dont la réussite est conditionnée au renseignement de registres exhaustifs, au bon choix du critère de performance et à l'interprétation partagée des résultats obtenus.

L'impact budgétaire prévisible des inhibiteurs de points de contrôle et des cellules CAR-T conduit à s'interroger sur la capacité et les évolutions à envisager pour le système de protection sociale français afin de maintenir un accès équitable à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

### Contributeurs

Axel Boursicot, stagiaire, Département médicament, INCa.

Quentin Dardonville, Interne en pharmacie, Département médicament, INCa.

Jérôme Foucaud, Responsable du département Recherche en sciences humaines et sociales, santé publique, épidémiologie, INCa.

Ségolène Gurnot-Jean, Chargée de projet, Département médicament, INCa.

Dr Nathalie Hoog-Labouret, Responsable de la mission AcSé, Recherche en pédiatrie, INCa.

Frédéric Legrand, Chargé de projet, Département Biologie, transfert et innovation, INCa.

Oussama Mahdout, Interne en pharmacie, Département médicament, INCa.

Frédérique Nowak, Responsable du département Biologie, Transfert et Innovations, INCa.

## Relevé des données de consommation

Philippe Cavalie, Direction de la Surveillance, ANSM.

Dr Christine Le Bihan, Responsable de projets, Département Observation, veille, évaluation, INCa.

## Relecteurs

Dr Guy-Robert Auleley, Directeur adjoint, Pôle Recherche et Innovation, INCa.

Dr Ivan BIECHE, MCU-PH, unité de pharmacogénomique, Institut Curie.

Pr Nicolas BOISSEL, PU-PH, Unité Adolescents et Jeunes Adultes, Service Clinique des Maladies du Sang, Hôpital Saint-Louis, AP-HP.

Elsa Bouee-Benhamiche, Chef de projets, Département Observation, veille, évaluation, INCa.

Dr Jeanne Marie Brechot, Responsable de projets, Département Organisation et parcours des soins, INCa.

Pr Christine Chomienne, Directrice, Pôle Recherche et Innovation, INCa.

Frédéric De Bels, Responsable du département dépistage, INCa.

Pr Éric Deconinck, PU-PH, Chef de pôle cancérologie, CHRU Besançon.

Marianne Duperray, Responsable du département Bonnes Pratiques, INCa.

Dr Laetitia Gambotti, Responsable du département recherche clinique, INCa.

Pr Bernard Guillot, Dermatologue, Pôle cliniques médicales, Département de dermatologie, CHU de Montpellier.

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

Pr Norbert Ifrah, Président de l'INCa.

Dr Géraldine Jeudy, Dermatologue, Hôpital Le Bocage, CHU Dijon.

Pr Jérôme Larghero, Responsable de l'unité fonctionnelle de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Louis, AP-HP.

Pr Céleste Lebbé, Responsable du centre d'oncodermatologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP.

Dr. Aurélien Marabelle, Directeur clinique du programme d'immunothérapie, Gustave Roussy.

Pr Noe'l Milpied, PU-PH, Chef de service, Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU de Bordeaux.

Pr Catherine Rioufol, Pharmacien Chef de Service, PUPH, Hospices civils de Lyon.

Pr Jean Christophe Sabourin, PU-PH, Directeur du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Rouen, Président de la Société française de pathologie.

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

Pr Hervé Tilly, Hématologue PU-PH, Centre de lutte contre le cancer Henri-Becquerel, Rouen.

Dr Jérôme Viguier, Directeur, Pôle santé publique et soins, INCa.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts des auteurs sont disponibles sur le site de l'Institut : <http://www.e-cancer.fr>.

## Références

- [1] Institut national du cancer. Immunothérapie: mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. [Internet]. 2017. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>.
- [2] ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/>.
- [3] U.S. Food and drug administration. FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma [Internet]. 09/2017. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm574305.htm>.
- [4] European Medicines Agency. Find medicine - Yervoy [Internet]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human\\_med\\_001465.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human_med_001465.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- [5] European Medicines Agency. Find medicine - Tecentriq [Internet]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004143/human\\_med\\_002166.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004143/human_med_002166.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- [6] European Medicines Agency. Find medicine - Opdivo [Internet]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human\\_med\\_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- [7] European Medicines Agency. Find medicine - Keytruda [Internet]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human\\_med\\_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- [8] European Medicines Agency. Find medicine - Bavencio [Internet]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004338/human\\_med\\_002157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004338/human_med_002157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- [9] U.S. Food and drug administration. Approved Products - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) [Internet]. 2018. Disponible sur : <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm581222.htm>.
- [10] U.S. Food and drug administration. Approved Products - KYMRIAH (tisagenlecleucel) [Internet]. 2018. Disponible sur : <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm>.

- [11] U.S. Food and drug administration. Keytruda label [Internet]. Disponible sur : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125514s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s031lbl.pdf).
- [12] ASCO CAR T-Cell Immunotherapy Named Advance of the Year in Annual ASCO Report [Internet]. ASCO. 2018. Disponible sur : <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/car-t-cell-immunotherapy-named-advance-year-annual-asco-report>.
- [13] European Medicines Agency. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy registries workshop [Internet]. 2018. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2018/01/event\\_detail\\_001569.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2018/01/event_detail_001569.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3).
- [14] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - YERVOY Mélanome 1ère et 2ème ligne [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2769366/fr/yervoy-melanome-1ere-et-2eme-ligne?xtmc=&xtcr=1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2769366/fr/yervoy-melanome-1ere-et-2eme-ligne?xtmc=&xtcr=1).
- [15] Haute Autorité de santé. YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal - Nouvelle indication [Internet]. 2014. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal?xtmc=&xtcr=4](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal?xtmc=&xtcr=4).
- [16] Haute Autorité de santé. YERVOY - Nouveau médicament [Internet]. 12/2011. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1189034/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=6](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1189034/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=6).
- [17] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - YERVOY [Internet]. 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1701283/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=5](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701283/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=5).
- [18] Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - OPDIVO CBNPC non épidermoïde [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2742286/fr/opdivo-cbnpc-non-epidermoide?xtmc=&xtcr=7](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2742286/fr/opdivo-cbnpc-non-epidermoide?xtmc=&xtcr=7).
- [19] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - OPDIVO Carcinome à cellules rénales [Internet]. 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2682094/fr/opdivo-carcinome-a-cellules-renaales?xtmc=&xtcr=8](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2682094/fr/opdivo-carcinome-a-cellules-renaales?xtmc=&xtcr=8).
- [20] Haute Autorité de santé. OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1 - Nouveau médicament [Internet]. 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2639665/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=10](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639665/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=10).
- [21] Haute Autorité de Santé. OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1- Nouvelle indication [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2757885/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=2](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2757885/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=2).
- [22] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1 [Internet]. 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2612055/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2612055/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1).
- [23] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - OPDIVO - mélanome en association à YERVOY [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2770199/fr/opdivo-melanome-en-association-a-yervoy?xtmc=&xtcr=3](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2770199/fr/opdivo-melanome-en-association-a-yervoy?xtmc=&xtcr=3).
- [24] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - KEYTRUDA Mélanome [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2769037/fr/keytruda-melanome?xtmc=&xtcr=4](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2769037/fr/keytruda-melanome?xtmc=&xtcr=4).
- [25] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1 [Internet]. 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2639673/fr/keytruda-pembrolizumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=10](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639673/fr/keytruda-pembrolizumab-anticorps-anti-pd1?xtmc=&xtcr=10).
- [26] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - KEYTRUDA - CBNPC 2e ligne [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2755875/fr/keytruda-cbnpc-2eme-ligne?xtmc=&xtcr=5](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2755875/fr/keytruda-cbnpc-2eme-ligne?xtmc=&xtcr=5).
- [27] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - KEYTRUDA - CBNPC 1ère ligne [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2774645/fr/keytruda-cbnpc-1ere-ligne?xtmc=&xtcr=3](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2774645/fr/keytruda-cbnpc-1ere-ligne?xtmc=&xtcr=3).
- [28] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - KEYTRUDA [Internet]. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2780761/fr/keytruda?xtmc=&xtcr=2](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2780761/fr/keytruda?xtmc=&xtcr=2).
- [29] Haute Autorité de santé. Avis N(2016.0027/AC/SEESP du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité de la prise en charge par l'Assurance maladie de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2751763/fr/avis-n-2016-0027/ac/seesp-du-16-mars-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficience-de-la-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie-de-la-specialite-keytruda-pembrolizumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=6](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751763/fr/avis-n-2016-0027/ac/seesp-du-16-mars-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficience-de-la-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie-de-la-specialite-keytruda-pembrolizumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=6).
- [30] Haute Autorité de santé. AVIS N(2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.1; 5123-2 du code de la santé publique de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2588709/fr/avis-n-2016-0002/ac/sem-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-en-vue-de-l-inscription-sur-la-liste-prevue-a-l-article-l-5123-2-du-code-de-la-sante-publique-de-la-specialite-opdivo-nivolumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=13](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2588709/fr/avis-n-2016-0002/ac/sem-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-en-vue-de-l-inscription-sur-la-liste-prevue-a-l-article-l-5123-2-du-code-de-la-sante-publique-de-la-specialite-opdivo-nivolumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=13).
- [31] Haute Autorité de santé. Avis N(2016.0001/AC/SEESP du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2751756/fr/avis-n-2016-0001/ac/seesp-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficience-de-la-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie-de-la-specialite-opdivo-nivolumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=5](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751756/fr/avis-n-2016-0001/ac/seesp-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficience-de-la-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie-de-la-specialite-opdivo-nivolumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique?xtmc=&xtcr=5).
- [32] Hecksweiler C. L'incroyable inflation des prix des médicaments. Le Monde.fr [Internet]. 2017. Disponible sur : [http://www.lemonde.fr/economie/article/2017/09/07/l-incroyable-inflation-des-prix-des-medicaments\\_5182328\\_3234.html](http://www.lemonde.fr/economie/article/2017/09/07/l-incroyable-inflation-des-prix-des-medicaments_5182328_3234.html).
- [33] The GoodRx Prescription Savings Blog. FDA Approves Yescarta for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2017. Disponible sur : <https://www.goodrx.com/blog/fda-approves-yescarta-for-non-hodgkin-lymphoma/>.

## Pour en savoir plus

Site de l'Institut national du cancer (INCa).  
Site de l'European Medicines Agency (EMA).  
Site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).  
Site de la Haute Autorité de santé (HAS).  
Site de l'Assurance maladie (AMELI).  
Site de la base de données publique des médicaments.

Site de la Food and Drug Administration (FDA).  
Site de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).  
Site du ministère des Solidarités et de la Santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments>).  
Site Drug Abacus.

Site de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).  
Site du registre des essais cliniques Clinical-trials.gov.  
Site de la revue Science.