



**HAL**  
open science

# Effets cliniques, économiques et organisationnels à long terme des immunothérapies dans les cancers avancés

Valentine Grumberg

## ► To cite this version:

Valentine Grumberg. Effets cliniques, économiques et organisationnels à long terme des immunothérapies dans les cancers avancés. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR037 . tel-04573271

**HAL Id: tel-04573271**

**<https://theses.hal.science/tel-04573271v1>**

Submitted on 13 May 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Effets cliniques, économiques et organisationnels à long terme des immunothérapies dans les cancers avancés

Long term effects of immunotherapies in advanced cancers: clinical  
benefit, resource utilization and organization of care

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Economie de la santé

Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de Médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP** (Université Paris-Saclay, INSERM, CESP)  
sous la direction de **Isabelle BORGET**, Professeure, Université Paris-Saclay et la co-su-  
pervision de **François-Emery COTTE**, Docteur, Directeur associé Médecine-Economie et  
Santé Publique chez Bristol Myers Squibb

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 12 décembre 2023, par

**Valentine GRUMBERG**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

### **Florence CANOÛI-POITRINE**

Professeure des Universités-Praticien Hospitalier ; Assistance Pu-  
blique des Hôpitaux de Paris (Hôpital Henri Mondor)

Présidente

### **Xavier ARMOIRY**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ; Université  
Claude Bernard - Lyon

Rapporteur et examinateur

### **Salah GHABRI**

Docteur et HDR - Référent scientifique Evaluation Economique –  
Département Evaluation des Médicaments ; Haute Autorité de  
Santé et Chercheur Associé ; CREM - Université de Rennes 1

Rapporteur et examinateur

### **Fabrice BARLESI**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier - Directeur Gé-  
néral ; Institut Gustave Roussy

Examineur

### **Caryn MATHY**

Chercheure et professeure ; HEIG-VD - Haute Ecole Spécialisée  
en Suisse Occidentale

Examinatrice

**Titre :** Effets cliniques, économiques et organisationnels à long terme des immunothérapies dans les cancers avancés

**Mots clés :** Immunothérapies, cancers, bénéfice clinique, consommations de soins, organisation de soins, long terme

**Résumé :** En France, l'ensemble des produits de santé, pour lesquels un remboursement est souhaité, sont évalués par la Haute Autorité de Santé (HAS) en amont de l'accès à la prise en charge par la solidarité nationale et de la fixation du prix. Jusque lors, l'évaluation comportait une évaluation médico-technique réalisée par la Commission de la Transparence et sous certaines conditions une évaluation médico-économique par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique. Les bénéfices cliniques des traitements sont toutefois évalués à l'échelle d'une molécule dans une indication.

Les immunothérapies de la classe des anti-PD(L)1 ont démontré leur efficacité dans l'amélioration de la survie globale des patients ainsi que le maintien de la qualité de vie des patients dans de multiples indications. Actuellement, 6 immunothérapies sont disponibles en France dans plus de 40 indications. Ces molécules participent, par ailleurs, à 73% des dépenses de la liste en sus en oncologie en 2021.

Toutefois, les bénéfices associés à ces traitements n'ont pas été évalués à l'échelle de la population traitée ou réévalués suite au remboursement. De plus, très peu d'informations sur les conséquences pour les organisations de soins sont disponibles. Or, la HAS a récemment publié une cartographie des impacts organisationnels.

L'objectif de cette thèse est de réaliser une évaluation globale des conséquences à long terme des immunothérapies.

La première partie de ce travail a permis de quantifier les bénéfices cliniques à l'échelle de la population traitée entre 2014 et 2021. Sur la période, 132 924 patients ont initié une immunothérapie dans les 21 indications d'intérêt. Ces traitements ont permis d'éviter 16 173 décès par rapport aux traitements de référence au 31 décembre 2021. Sur la période, les immunothérapies ont permis de gagner 37 316 années de vie et 27 709 QALYs.

La deuxième partie a permis d'identifier les principaux impacts organisationnels liés à la mise sur le marché des immunothérapies à partir de la cartographie de la HAS. Les immunothérapies ont principalement entraîné des conséquences sur les compétences et les capacités nécessaires aux acteurs pour mettre en oeuvre le processus de soin. Enfin, la troisième partie a démontré une diminution tendancielle des consommations de soins et des coûts des long survivants traités par immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules. Un maintien de la qualité de vie des patients et des aidants dans le cancer des voies aérodigestives supérieures a également été observé.

Ce travail de thèse a mis en évidence l'intérêt d'évaluer a posteriori les bénéfices cliniques liés aux technologies de santé. Il est également pertinent pour les molécules avec de nombreuses extensions d'indication d'étudier les conséquences à l'échelle de la classe thérapeutique pour éviter de les sous-estimer.

**Title:** Long term effects of immunotherapies in advanced cancers: clinical benefit, resource utilization and organization of care

**Keywords:** Immunotherapies, oncology, clinical benefits, resource utilization, organization of care, long term

**Abstract:** In France, all new treatments for which reimbursement is sought are evaluated by the Haute Autorité de Santé (HAS) before their eligibility for reimbursement by the national health system and price setting. Until now, the evaluation included a medico-technical assessment by the Transparency Commission and, under certain circumstances, a medico-economic by the Commission of Economic and Public Health Evaluation. However, clinical benefits of treatments are assessed by molecule for a given indication.

Immunotherapies in the anti-PD(L)1 class have been shown to improve overall survival and maintain patients' quality of life in various indications. Currently, 6 immunotherapies are available in France in over 40 indications. Furthermore, these molecules accounted for 73% of the expenditure on the "liste en sus" in oncology in 2021.

However, clinical benefits associated with immunotherapies have not been evaluated at the treated population level or reassessed following the reimbursement. In addition, very little information is available on the consequences for care organizations. Yet, the HAS has recently published a cartography to assess the organizational impact of health technology. The aim of this thesis is to carry out a global assessment of the long-term consequences of immunotherapies.

The first part of this thesis quantified the clinical benefits at the level of the treated population between 2014 and 2021. Over the period, 132,924 patients initiated an immunotherapy in the 21 indications of interest. These treatments prevented 16,173 deaths compared with previous standard of care at the December 31st 2021 cut-off. Over the period, immunotherapies enabled to gain 37,316 life years and 27,709 quality-adjusted life years.

The second part of this thesis enabled to identify the main organizational impacts related to immunotherapies reimbursement in France, based on the HAS cartography. The main impacts were related to the skills and capabilities required by healthcare stakeholders and structures to implement the care process.

The third section demonstrated a trend of decrease in healthcare resources utilization and associated costs for long term survivors treated with immunotherapy in non-small cell lung cancer. A maintenance of long-term quality of life of patients and carers was also observed in squamous head and neck cancer.

This thesis highlighted the importance of assessing a posteriori the clinical benefits of health care technologies. For molecules with numerous extensions of indication, it is also relevant to study consequences at therapeutic class level, to avoid an underestimation.

# 1 REMERCIEMENTS

---

Aux membres du jury,

Je tiens à remercier le Pr. Florence Canouï-Poitrine d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je remercie également le Pr. Xavier Armoiry et le Dr. Salah Ghabri d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse. Je les remercie pour leurs commentaires et suggestions. Enfin, je remercie le Pr. Caryn Mathy et le Pr. Fabrice Barlesi d'avoir examiné ce travail de recherche.

A ma directrice Isabelle Borget,

Je te remercie vivement d'avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que de ton accompagnement depuis mon entrée en Master et au cours de ces trois dernières années. Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance pour le temps que tu m'as accordé et tes précieux conseils. Au-delà de ton accompagnement sur cette thèse, tu m'as beaucoup apporté pour la suite de mon parcours professionnel. Ces mots ne suffiront pas pour décrire la reconnaissance et la sympathie que je te porte.

A François-Emery Cotté,

Je te remercie de ton accompagnement depuis mon premier stage en année de césure. Tu m'auras fait découvrir la médico-économie et poussé à me dépasser. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée et tes précieux conseils. Tu as été l'exemple du manager que l'on souhaite tous avoir, un manager inspirant !

A Anne-Françoise Gaudin,

Je te remercie de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse en contrat CIFRE et de l'ensemble de tes conseils au cours de ces dernières années. Un grand merci de m'avoir accueillie dans ta belle équipe.

Au Laboratoire Bristol Myers Squibb,

Je vous remercie d'avoir participé au financement de ma thèse.

A l'agence Nationale de la Recherche Technologie,

Je vous remercie d'avoir participé au financement de ma thèse.

A l'équipe Oncostat et particulièrement Stefan Michiels,

Je vous remercie de votre accueil au cours de cette thèse.

Au Pr Christos Chouaïd,

Je vous remercie pour les précieux conseils pendant la réalisation de cette thèse et le temps que vous m'avez accordé.

Je suis reconnaissante envers l'ensemble des personnes qui ont participé à ma thèse que ce soit lors des entretiens, de l'analyse de données ou de la mise en perspective de résultats.

Je tiens à remercier l'ensemble de mes collègues de chez BMS, actuels comme passés, dont une partie est désormais dans mon cercle amical. Je vous remercie pour votre

accompagnement et votre soutien tout au long de cette expérience chez BMS. Je vous remercie pour votre bienveillance et vos précieux conseils.

J'adresse bien entendu, un immense merci à mes amis qui m'ont encouragé pendant ces trois années bien que parfois interrogés sur la raison d'effectuer cette thèse.

À mes amies d'enfance, Audrey, Fanny et Mélissandre, plus de 20 ans à vos côtés et tant de belles choses à venir. La vie évolue mais les amies restent !

À mes amis d'année de master, Anaïs, Manon, Pauline & Raphaël, merci pour ces belles années depuis le master ! Parmi les amis les plus récents mais aussi les plus importants.

À Ponpon et Flo, pour les soirées du Flo's club et votre présence du quotidien.

À Barbara, Emilie, Laure, Léa, Cyril, Simon, Thomas, Yohan, ravie de vous avoir dans ma vie malgré la distance.

À Aziza, Cordélia, Emmanuelle, Lucie, Marion, Meriem & Virginie, la famille tortue ou le club des relous, on leur aura prouvé qu'ils avaient tort en étant toujours aussi soudées. Je vous remercie pour tous ces moments passés ensemble, nos parties de cartes, nos soirées, nos voyages et nos fous rires, mais surtout de votre soutien infaillible dans tous ces moments de vie. Nos vies évoluent mais, s'il vous plait, ne nous éloignons pas trop de nos vacances au goût unique.

À Fanny et Martin merci de votre confiance. À Gabin, une trace de mes occupations pendant tes premiers mois de vie mais promis on va se rattraper.

Je remercie principalement ma famille au soutien sans faille et à qui je dois absolument tout. Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans mes études et de m'avoir donné la chance d'accomplir tout ce que je souhaitais. Finalement, Antonin, je te remercie pour tes nombreuses relectures de ce travail et ton soutien de tous les jours.

Et à tous les autres, merci.

## 2 PRODUCTION SCIENTIFIQUE

---

### 2.1 COMMUNICATION EN LIEN AVEC LA THESE

#### Articles publiés

**Grumberg V**, Chouaïd C, Cotté FE, Jouaneton B, Jolivel R, Gaudin AF, Reynaud D, Assié JB, Borget I. Long-term hospital resource utilization and associated costs of care for patients initiating nivolumab in advanced non-small cell lung cancer in France. *J Med Econ*. 2022; 25(1):691-699.

**Grumberg V**, Chouaïd C, Gaudin AF, Le Tourneau C, Marabelle A, Bongiovanni-Delrozière I, Cotté FE, Borget I. Organizational impact of immunotherapies in advanced cancers in France. *JCO Glob Oncol*. 2023;9:e2300026

#### Communications orales

- Conférence francophone d'Épidémiologie CLINique (EPICLIN) & Journées des Statisticiens des Centres de Lutte Contre le Cancer (JSCLCC), Paris, mai 2022
  - o **Grumberg V**, Chouaïd C, Cotté FE, Gaudin AF, Borget I. *Utilisation de la nouvelle cartographie d'impact organisationnel publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour évaluer l'impact organisationnel (IO) des immunothérapies dans les cancers avancés*

#### Communications affichées

- International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), Virtual, 2021
  - o **Grumberg V**, Chouaïd C, Cotté FE, Gaudin AF, Borget I. *Use of the new French 'Organizational Impact Map' published by the Haute Autorité de Santé (HAS) to evaluate the organizational impact of immune-checkpoint inhibitors in advanced cancers.*
  - o **Grumberg V**, Chouaïd C, Cotté FE, Jouaneton B, Jolivel R, Gaudin AF, Reynaud D, Assié JB, Borget I. *Long-term evolution of hospital resource utilization and associated costs of care using adjustment methods in patients treated nivolumab for advanced non-small cell lung cancer in France.*
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), Vienne, 2022
  - o **Grumberg V**, Cotté FE, Gaudin AF, Borget I. *Public health impact of immunotherapies in advanced cancers in France: a national retrospective estimate until end of 2020*

- European Society of Medical Oncology (ESMO), Paris, 2022
  - Borget I, Chouaïd C, Cotté FE, Gaudin AF, **Grumberg V**. *Organizational impact of immune-checkpoint inhibitors in advanced cancers based on the French 'Organizational Impact Map' published by the Haute Autorité de Santé (HAS): final analysis*
- Conférence francophone d'Épidémiologie CLINique (EPICLIN) & Journées des Statisticiens des Centres de Lutte Contre le Cancer (JSCLCC), Nancy, 2023
  - **Grumberg V**, Cotté FE, Gaudin AF, Borget I. *Bénéfice clinique des immunothérapies dans les cancers avancés en France : une estimation à l'échelle de la population de 2014 à 2020*
- European Society of Medical Oncology (ESMO), Madrid, 2023
  - Borget I, Cotté FE, Giroux-Leprieur E, Gaudin AF, Lebbé C, **Grumberg V**. *Clinical benefit of immunotherapies in advanced cancer in France: a population-based estimate from 2014 to 2021*
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), Copenhagen, 2023
  - **Grumberg V**, Cotté FE, Gaudin AF, Borget I. *How to assess nationwide population-based clinical benefit of treatments using public information? Immunotherapies case study*

## 2.2 AUTRES COMMUNICATIONS REALISEES PENDANT LE DOCTORAT

### Articles publiés

**Grumberg V**, Roze S, Chevalier J, Gaudin A-F, Borrill J, Branchoux S. Comparison of overall survival (OS) extrapolations of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in efficiency opinions of French 'Haute Autorité de Santé' (HAS) with updated OS data: were the projections accurate? *Int J Technol Assess Health Care*. 2022; 38(1):e38.

Chouaïd C, **Grumberg V**, Batisse A, Corre R, Giaj Levra M, Gaudin AF, Prodel M, Lortet-Tieulent J, Assié JB, Cotté FE. Machine Learning-Based Analysis of Treatment Sequences Typology in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Long-Term Survivors Treated With Nivolumab. *JCO Clin Cancer Inform*. 2022; 6:e2100108.

Assié JB, Chouaïd C, Nunes H, Reynaud D, Gaudin AF, **Grumberg V**, Jolivel R, Jouaneton B, Cotté FE, Duchemann B. Outcome following nivolumab treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer and comorbid interstitial lung disease in a real-world setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2023; 15:17588359231152847

Assié JB, **Grumberg V**, Reynaud D, Gaudin AF, Batisse A, Jolivel R, Jouaneton B, Cotté FE, Chouaïd C. Characteristics, management, and healthcare resources of patients with advanced non-small-cell lung cancer surviving 5 years after nivolumab treatment initiation: a national database analysis. *Respir Med Res*. 2023; 84:101051

### Communications affichées

- European Society of Medical Oncology Immuno-Oncology (ESMO IO), Virtual, 2021
  - o Assié JB, Chouaïd C, Nunes H, Reynaud D, Gaudin AF, **Grumberg V**, Jolivel R, Jouaneton B, Cotté FE, Duchemann B. *Nivolumab outcomes in interstitial lung disease patients with advanced non-small cell lung cancer in French real-world setting*
- Congrès de pneumologie en langue française (CPLF), Marseille, 2023
  - o Assié JB, Cotté FE, Reynaud D, Gaudin AF, **Grumberg V**, Jolivel R, Jouaneton B, Chouaïd C. *Patients en vie 5 ans après l'initiation de nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique : caractéristiques, prise en charge et consommations de soins*
- European Society of Medical Oncology (ESMO), Madrid, 2023
  - o Le Tourneau C, Even C, Salas S, Pointreau Y, Ceruse P, Babin E, Fayette J, Rondeau V, **Grumberg V**, Cotte FE, Govart A, Baumstarck K, Guigay J. *Nivolumab (nivo) in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (R/M*

*SCCHN): real-world effectiveness, quality of life (QoL) of patients and their caregivers in France (ProNiHN study)*

- International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), Copenhagen, 2023
  - o Baumstarck K, Even C, **Grumberg V**, Schwartz D, Lahaye J, Pointreau Y, Ceruse P, Babin E, Fayette F, Rondeau V, Cotté F, Govart A, Salas S, Le Tourneau C. *Correlation between quality of life (QoL) of patients treated with nivolumab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (R/M SCCHN) and their caregivers.*

### 3 ABREVIATIONS

---

AC	Accès Compassionnel
AIB	Analyse d'Impact Budgétaire
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
AP	Accès précoce
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
ATU Ex	Autorisation Temporaire d'Utilisation d'Extension d'Indication
AUC	<i>Area Under Curve</i> (Aire sous la courbe)
AVG	Années de Vie Gagnées
BCMD	Base de Causes Médicales de Décès
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCR	Carcinome à Cellules Rénales
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CH	Centre Hospitalier
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 <sup>ème</sup> révision
CPS	<i>Combined positive score</i>
CRIO	Cercle de Réflexion Immuno-Oncologie
CT	Commission de la Transparence
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4</i>
CU	Carcinome Urothélial
DCI	Dénomination Commune Internationale
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EI	Effet Indésirable
EME	Évaluation médico-économique
EPI	Étude post-inscription
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour / Hospitalisation De Jour
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICI	Inhibiteurs de points de contrôles immunitaires

INCa	Institut National du Cancer
IO	Impact Organisationnel
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
JO	Journal Officiel
KM	Kaplan Meier
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MSI	<i>MicroSatellite Instability</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMEDIT	Observatoire du Médicament et des Innovations Thérapeutiques
PD-1	<i>Programmed cell Death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell Death Ligand 1</i>
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUT-RD	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i> (Années de vie en parfaite santé)
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time</i> (temps de survie moyen restreint)
SG	Survie Globale
SMR	Service Médical Rendu
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
SPP	Survie Post-Progression
SSP	Survie Sans Progression
UCD	Unité Commune de Dispensation

## 4 CONTENU

---

<b>1</b>	<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Production scientifique</b> .....	<b>6</b>
2.1	Communication en lien avec la thèse .....	6
2.2	Autres communications réalisées pendant le doctorat .....	8
<b>3</b>	<b>Abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Contenu</b> .....	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Liste des figures</b> .....	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>8</b>	<b>Chapitre 1 : Contexte</b> .....	<b>21</b>
8.1	Accès au marché des médicaments en France .....	21
8.1.1	Fonctionnement du système d'accès au marché des médicaments : droit commun	21
8.1.2	Fonctionnement du système d'accès au marché des médicaments : accès dérogatoire	26
8.2	Etats des lieux des cancers en France .....	29
8.2.1	Epidémiologie des cancers en France .....	29
8.2.2	Prise en charge des tumeurs solides .....	30
8.2.3	Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires .....	33
8.3	place des immunothérapies en France .....	36
8.3.1	Etat des lieux des immunothérapies en France .....	36
8.3.2	Nombre et type d'immunothérapies disponibles au cours du temps .....	48
8.4	données d'intérêt dans l'estimation des effets des médicaments .....	51
8.4.1	Données disponibles grâce aux accès dérogatoires, évaluations par la HAS et CEPS	51
8.4.2	Données manquantes pour l'appréciation des effets à long terme d'un produit de santé pour le système de santé .....	54
8.4.3	Sources de données disponibles pour réaliser des études complémentaires .....	57
8.5	Problématique et objectifs .....	60
<b>9</b>	<b>Chapitre 2 : Bénéfices cliniques des immunothérapies dans les cancers avancés</b>	<b>62</b>
9.1	Introduction.....	62
9.2	Méthodes.....	65
9.2.1	Identification des immunothérapies et des indications d'intérêt .....	65
9.2.2	Données collectées.....	66
9.2.3	Digitalisation et modélisation .....	69
9.2.4	Analyse des données.....	71
9.2.5	Analyses de sensibilité .....	72
9.3	Résultats	75
9.3.1	Identification des immunothérapies et des indications d'intérêt .....	75
9.3.2	Taille des populations traitées par une immunothérapie.....	80
9.3.3	Bénéfices cliniques.....	85
9.3.4	Analyses de sensibilité .....	90
9.4	Discussions .....	92
<b>10</b>	<b>Chapitre 3 : Identification des impacts organisationnels des immunothérapies dans les cancers avancés</b> .....	<b>99</b>
10.1	Introduction.....	99
10.2	Méthodes.....	102

10.2.1	Méthodologie générale .....	103
10.2.2	Evaluation du contexte de la commercialisation des immunothérapies .....	103
10.2.3	Identification des critères avec un impact organisationnel et des acteurs impliqués.....	104
10.2.4	Analyses et interprétation des résultats.....	105
10.3	Résultats	108
10.3.1	Evaluation du contexte dans laquelle les immunothérapies ont été commercialisées.....	108
10.3.2	Identifications des impacts organisationnels et des acteurs impliqués.....	110
10.3.3	Description des impacts forts ou avec un consensus mentionnés dans la littérature et dans les entretiens	118
10.4	Discussion .....	121
<b>11</b>	<b>Chapitre 4 : Quantification des impacts économiques et organisationnels des immunothérapies dans les cancers avancés .....</b>	<b>127</b>
11.1	Méthodes.....	130
11.1.1	Impact économique et évolution des consommations de soins .....	130
11.1.2	Impact sur l'organisation des soins .....	131
11.1.3	Impact sur la qualité de vie des patients et des aidants.....	134
11.2	Résultats	136
11.2.1	Impact économique et évolution des consommations de soins .....	136
11.2.2	Impact sur la fréquence ou durée de traitement et conséquences sur les services de soins	140
11.2.3	Impact sur les relations sociales, professionnelles ou sociétale, les conditions de vie ou de travail des acteurs	143
11.3	Discussions .....	148
<b>12</b>	<b>Chapitre 5 : Discussions et conclusions générales.....</b>	<b>152</b>
12.1	Synthèse des résultats et limites de la thèse.....	152
12.2	Conclusion .....	157
<b>13</b>	<b>Références .....</b>	<b>161</b>
<b>14</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>176</b>

## 5 LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 - Exemple de frontière d'efficience (source : HAS - avis d'efficience Opdivo® CBNPC épidermoïde) .....	23
Figure 2 - Accès au marché des médicaments en France (source : LEEM, AEC Partners) .....	25
Figure 3 - Comparaison des systèmes dérogatoires d'accès au médicament (Source : OMEDI T Pays de la Loire) .....	27
Figure 4 - Mécanisme d'action des ICI (source : INCa) .....	34
Figure 5 – Evolution du nombre d'accès dérogatoires et d'indications remboursées d'immunothérapies.....	49
Figure 6 - Nombre d'indications d'immunothérapies en accès dérogatoire ou remboursées en France .....	50
Figure 7 – Etapes pour la création du modèle .....	70
Figure 8 - Diagramme de sélection des dossiers d'intérêt.....	76
Figure 9 - Evolution du nombre de patients initiant une immunothérapie par tumeur au cours du temps .....	82
Figure 10 - Nombre de patients initiant une immunothérapie par ligne de traitement par mois .....	83
Figure 11 – Evolution du nombre de patients incidents par molécule.....	84
Figure 12 - Analyses de sensibilité des décès évités .....	90
Figure 13 - Analyses de sensibilité sur les résultats exprimés en AVG .....	91
Figure 14 - Analyses de sensibilité sur les QALYs.....	91
Figure 15 - Répartition des critères en fonction du niveau de consensus et de l'intensité de l'impact.....	113
Figure 16 - Evolution du nombre moyen d'hospitalisations par patient.....	137
Figure 17 - Evolution du nombre de passages à l'hôpital par patient par année de suivi et par type de venue.....	138
Figure 18 - Evolution de la durée moyenne passée à l'hôpital par patient .....	139
Figure 19 - Evolution du coût moyen par patient selon les méthodes d'estimation des coûts censurés.....	140
Figure 20 - Evolution du score moyen de qualité de vie par sous-dimension FACT-H&N ....	145
Figure 21 - Score moyen de qualité de vie des aidants par dimension entre l'inclusion et 6 mois (n=48).....	147

## 6 LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 - Caractéristiques et dates des accès dérogatoires des immunothérapies.....	38
Tableau 2 - Récapitulatif des avis CT ayant fait l'objet d'une demande de remboursement pour les immunothérapies.....	42
Tableau 3 - Description des immunothérapies et des indications sélectionnées .....	78
Tableau 4 - Bénéfices cliniques en termes de décès évités globalement, par localisation tumorale, ligne de traitement et molécule .....	87
Tableau 5 - Bénéfices cliniques en termes d'AVG et QALYs globalement, par localisation tumorale, ligne de traitement et molécule .....	89
Tableau 6 – Indications sélectionnées pour l'évaluation du contexte de l'évaluation de l'impact organisationnel.....	109
Tableau 7 - Caractéristiques des acteurs interrogés .....	112
Tableau 8 - Période de l'impact .....	116
Tableau 9 - Estimation de la différence de durée de traitement, fréquence d'administration et tarif entre un traitement par nivolumab et par chimiothérapie (CBNPC) .....	141
Tableau 10 - Estimation de la différence de durée de traitement, fréquence d'administration et tarif entre un traitement par nivolumab et par chimiothérapie (carcinome épidermoïde de la tête et du cou).....	143
Tableau 11 - Evolution de la qualité de vie des patients de la cohorte PRONiHN .....	144

## 7 INTRODUCTION

---

Les comptes nationaux de la santé sont publiés chaque année pour éclairer le débat public sur le suivi des dépenses de santé en France. Les dépenses liées à la consommation de soins et de biens médicaux s'élevèrent à 226,7 milliards d'euros en 2021, soit 9,1% du produit intérieur brut (1). Le rapport « Charges et produits » de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie permet notamment de quantifier la croissance des dépenses par pathologie. Les pathologies qui concourent le plus à l'augmentation des dépenses totales entre 2015 et 2019 sont les cancers (23%), les affections longue durée (22,2%) et les maladies inflammatoires, rares ou liées au virus d'immunodéficience humaine (11,1%) (2). Les dépenses associées aux cancers ont augmenté de 3,8 milliards d'euros entre 2015 et 2019, pour atteindre 20,1 milliards d'euros, soit 12% des dépenses de santé. Les dépenses liées à l'oncologie sont particulièrement importantes alors que cette pathologie ne concerne que 5% des bénéficiaires du régime général (3,4 millions de personnes). Parallèlement, il est estimé qu'il s'agit de la première cause d'années de vie perdues à l'échelle de la population française (2).

L'évolution des dépenses liées aux cancers s'explique par l'augmentation du nombre de patients concernés (+10,1%) mais également par la hausse de la dépense annuelle moyenne mobilisée pour chaque patient (+11,7%). En effet, l'oncologie est une aire thérapeutique dans laquelle de nombreuses innovations thérapeutiques sont apparues, dont certaines coûteuses telles que les thérapies ciblées ou les immunothérapies.

Les immunothérapies permettent une stimulation du système immunitaire afin d'éliminer la tumeur. Ces médicaments ont démontré une efficacité supérieure par rapport aux anciens traitements de référence dans des essais cliniques de phase III randomisés en améliorant la survie et la survie sans progression des patients. A titre d'exemple, dans la première indication où les immunothérapies ont été autorisées en Europe, le mélanome métastatique, le taux de survie à 1 an est passé de 42,1% lors d'un traitement par dacarbazine à plus de 70% aujourd'hui (nivolumab et pembrolizumab) (3,4). Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les immunothérapies ont permis d'augmenter de 20% le taux de survie à 1 an par rapport aux anciennes chimiothérapies (5,6). D'après les essais cliniques, ces traitements permettraient également un maintien voire une amélioration de la qualité de vie (7,8). En France, lors des

évaluations par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'accès au remboursement par l'Assurance Maladie et de la négociation du prix, les immunothérapies ont obtenu grâce à leur gain d'efficacité dans les premières indications une Amélioration du Service Médicale Rendu (ASMR) modérée voire importante permettant l'obtention d'un prix élevée.

Actuellement six immunothérapies de la classe des anti-PD(L1) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe : pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab et cemiplimab. Ces immunothérapies sont désormais indiquées et remboursées dans une trentaine d'indications distinctes et couvrent une grande variété de cancers dont le mélanome, les cancers bronchiques, les cancers des voies aérodigestives supérieures et les carcinomes à cellules rénales (9). Par conséquent, le nombre de patients traités par immunothérapie augmente au cours du temps passant de 36 315 en 2019 à 51 684 en 2020 et 62 633 en 2021 (10,11). Cette augmentation et l'obtention de prix élevés concourent à la croissance des dépenses des médicaments onéreux, notamment hospitaliers. Les immunothérapies représentent ainsi, en 2021, la part majoritaire (73%) des dépenses de la liste en sus (médicaments onéreux) en oncologie (11).

Les évaluations réalisées par la HAS en vue du remboursement portant sur le bénéfice clinique, la tolérance des traitements et la qualité de vie ont été conduites à partir de données à court terme, issus des essais cliniques pivots ayant accompagné le développement de ces molécules. Depuis 2012, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS réalise des évaluations médio-économiques (EME) pour les médicaments innovants et onéreux dans lesquelles ces données, issues des essais cliniques, sont extrapolées pour estimer les bénéfices cliniques et les coûts à plus long terme de ces traitements. Toutefois, ces EME reposent sur des modélisations (ou extrapolations) qui ne prédisent pas avec certitude les bénéfices à long terme de ces molécules.

La HAS demande aux laboratoires des études post-inscription ou des demandes complémentaires qui permettent notamment de s'assurer de l'efficacité en vie réelle des technologies de santé. Toutefois, ces données ne sont que rarement utilisées pour réévaluer le bénéfice des produits de santé. Par conséquent, nous ne connaissons pas réellement les bénéfices cliniques des immunothérapies en vie réelle. De même, pour les immunothérapies, bien que les données à long terme des essais cliniques aient confirmé les bénéfices observés lors des publications

princeps (12–14), les patients inclus dans les essais sont sélectionnés c'est-à-dire qu'ils ne sont pas atteints de certaines comorbidités ou métastases et ne sont donc pas représentatifs de l'efficacité en vie réelle. Enfin, les évaluations demandées par les autorités de santé ont été réalisées à l'échelle d'une molécule et indication. Or, les immunothérapies ont été la première classe de médicaments à connaître un si grand nombre d'extensions d'indication. Si cela a permis que de nombreux patients bénéficient d'un traitement, il semble pertinent, compte tenu de leur impact budgétaire conséquent pour l'Assurance Maladie, de réaliser une évaluation *a posteriori* des bénéfices cliniques qu'ont apportées les immunothérapies depuis leur mise sur le marché, notamment à l'échelle de la population française pour confirmer ou infirmer la pertinence d'investir dans ces molécules.

Le grand nombre d'indications dans lesquelles les immunothérapies sont remboursées ainsi que l'amélioration du pronostic des patients ont contribué à augmenter le nombre de patients traités annuellement (cas prévalents) et donc la file active de patients traités à l'hôpital, compte tenu de l'administration majoritairement en hôpital de jour de ces molécules. Cette augmentation de file active peut entraîner des contraintes organisationnelles pour les établissements de santé, notamment dans un contexte de pénurie de personnel hospitalier. Par ailleurs, le mécanisme d'action particulier de ces molécules est associé à des toxicités spécifiques qui requièrent une connaissance et une formation des professionnels de santé pour la gestion des effets indésirables. Une évaluation des impacts organisationnels induits par cette classe thérapeutique dans sa globalité est par conséquent primordiale pour connaître les effets à long terme liés à ces traitements.

Enfin, pour certains patients, l'efficacité des immunothérapies a permis de significativement allonger leur survie, y compris pour certains cancers ayant des pronostics auparavant pessimistes. Ainsi, les notions de « long-survivant » ou « long-répondeur » sont apparues avec la commercialisation des immunothérapies (13,15–18). Si leur définition repose sur une prolongation de la survie (dont la durée n'est pas définie de manière consensuelle), peu de données existent sur les ressources consommées, les coûts ou la qualité de vie de ces patients et de leur entourage. Par conséquent, nous n'avons que très peu d'informations sur les conséquences à long terme des immunothérapies sur les patients, leurs aidants ou les consommations de ressources. Toutefois, à titre d'exemple, d'après des données en vie réelle dans le cancer

bronchique non à petites cellules, il semble que près de la moitié des patients en vie 5 ans après l'initiation d'une immunothérapie, ne sont plus hospitalisés pour leur cancer cette année-là (19). Ces données sont primordiales pour connaître les bénéfices et les enjeux à long terme de ces traitements.

Compte tenu du recul dont on dispose désormais sur ces médicaments et de l'émergence de la notion de longs-survivants, les immunothérapies constituent donc une classe de médicaments dans laquelle il apparaît propice mais surtout essentiel d'évaluer à long-terme les impacts cliniques et économiques, notamment à l'échelle de la population française. La multiplicité des extensions d'indications et du nombre de patients traités conduit aussi à évaluer l'impact organisationnel qu'a induit cette classe de médicaments. Ces évaluations permettront d'apporter des informations complémentaires à celles initialement fournies par les laboratoires lors de l'accès au marché de ces molécules, ouvrant peut-être sur des études permettant de mieux apprécier le bénéfice global des médicaments *a posteriori*.

L'objectif de cette thèse est de réaliser une estimation globale des effets à long terme des médicaments en France. Les études seront réalisées sur les immunothérapies dans la prise en charge des cancers avancés en France, et ce depuis la mise sur le marché de ces traitements. Les effets étudiés de ces immunothérapies sont cliniques, économiques et organisationnels.

Le premier chapitre de la thèse décrira le système de mise sur le marché des traitements en France. Un état des lieux de la prise en charge des cancers et l'évolution des thérapeutiques disponibles seront présentés. Le contexte clinique des immunothérapies et leurs évaluations par les autorités de santé entre 2014 et juillet 2023 en France seront décrits. Enfin, un bref aperçu des informations disponibles et manquantes pour l'évaluation à long terme des produits de santé sera présenté.

Le second chapitre s'intéressera **à l'estimation du bénéfice clinique des immunothérapies à l'échelle populationnelle**, de leur mise sur le marché en 2014 jusqu'à fin 2021. Cette partie présentera les bénéfices en termes des décès évités (retardés), d'années de vie gagnées et d'années de vie en parfaite santé, en comparaison aux traitements de référence utilisés auparavant. L'article relatif à cette partie est actuellement soumis pour publication dans le journal *ESMO Open*.

Le troisième chapitre **identifiera les impacts organisationnels** liés aux immunothérapies en proposant une application de la cartographie publiée par la HAS. Cette partie a abouti à la publication en août 2023 d'un article scientifique dans le *JCO Global Oncology*.

Le quatrième chapitre proposera trois études de **quantification à long terme des immunothérapies, sur des aspects économiques et organisationnels**. Une partie de ce chapitre est consacrée à l'évolution des consommations de soins et des coûts associés à la prise en charge de patients long-survivants d'un cancer bronchique non à petites cellules traité par nivolumab. Cette étude a abouti en 2022 à la publication d'un article dans le *Journal of Medical Economics*.

Enfin, une discussion générale sur les travaux réalisés et une conclusion sur les analyses à long-terme des conséquences de la mise sur le marché des produits de santé seront proposées.

## 8 CHAPITRE 1 : CONTEXTE

---

### 8.1 ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

#### 8.1.1 Fonctionnement du système d'accès au marché des médicaments : droit commun

En France, après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), le plus souvent par l'Agence Européenne du Médicament, une évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) est réalisée pour définir, entre autres, l'éligibilité du traitement au remboursement par la Sécurité Sociale. L'évaluation de la HAS comprend une évaluation médico-technique réalisée par la Commission de la Transparence (CT) et sous certaines conditions depuis 2012, une évaluation médico-économique et de l'impact budgétaire réalisées par la Commission d'Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) (29).

La CT rend un avis sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du produit dans une indication donnée comparativement à la prise en charge de référence. Le SMR conditionne le remboursement du médicament et doit être décrit comme suffisant pour y être éligible. La caractérisation du SMR suffisant définit le taux de remboursement par l'Assurance Maladie obligatoire. Celui-ci est de 15%, 30% ou 65% pour des SMR faibles, modérés ou importants respectivement. Toutefois, pour être éligible à une inscription à la liste en sus permettant une prise en charge intégrale de l'Assurance Maladie, l'obtention d'un SMR important est obligatoire. Le SMR est apprécié entre autres selon le bénéfice-tolérance du produit de santé, sa place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de la pathologie, la prévalence de la population cible, le besoin médical ou l'impact potentiel sur l'état de santé des populations ou l'organisation des soins. L'ASMR correspond à la valeur du produit par rapport aux comparateurs. Cet indicateur est utilisé pour la négociation de prix. L'ASMR est définie selon cinq niveaux de progrès médical comparativement à la stratégie de référence : majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou absente (V). L'ASMR est appréciée notamment au travers de la qualité de démonstration, la quantité d'effet supplémentaire et la pertinence clinique, la qualité de vie et le besoin médical. Lors de son évaluation, la CT peut demander au laboratoire d'effectuer des études complémentaires dites « post-inscription » afin de répondre

à des incertitudes sur les modalités d'utilisation du médicament en pratique courante ou la transposabilité de l'efficacité ou de la tolérance (21).

Entre 2014 et 2022, la HAS a rendu entre 235 et 381 avis de Transparence par an dans le cadre d'une primo-inscription ou extension d'indication. Les primo-inscriptions représentaient 85% de ces avis en 2015 et 63% en 2021 (22). Depuis 2019, l'oncologie représente la principale aire thérapeutique comptabilisant entre 15 et 20% des avis annuellement.

Dans certains cas, une évaluation médico-économique est nécessaire lorsque (23)<sup>1</sup> :

- L'industriel revendique une ASMR de majeur (I) à modéré (III) et ;
- Le produit a une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades ou ;
- L'indication présente un chiffre d'affaires hors taxe à 2 ans supérieur ou égal à 20 millions d'euros dans l'indication revendiquée ou ;
- Il s'agit d'un médicament de thérapie innovante.

L'éligibilité à ces critères est validée par le service d'évaluation des médicaments. L'EME consiste à analyser l'efficacité d'un produit, c'est-à-dire déterminer le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus pour la santé entre deux produits ou plus. L'EME est un outil d'aide à la décision permettant de hiérarchiser les différentes options thérapeutiques afin d'allouer de façon optimale les ressources des pouvoirs publics, tout en garantissant le meilleur état de santé des populations. Les analyses médico-économiques reposent sur des analyses de type coût-résultat et plus exactement des analyses coût-efficacité et coût-utilité dans le contexte français. Le critère d'efficacité des analyses coût-efficacité est une unité physique unidimensionnelle comme le nombre d'années de vie gagnées (AVG) alors que le critère d'efficacité dans les analyses coût-utilité est multidimensionnel puisqu'il prend en compte la quantité de vie et la qualité de vie, se traduisant par des années de vie en parfaite santé (*Quality Adjusted*

---

<sup>1</sup> Une exemption à l'évaluation médico-économique est possible lorsque :

- Le médicament n'est protégé par aucun brevet, ni aucun certificat complémentaire de protection ;
- Lorsque la demande concerne une extension d'indication pédiatrique pour laquelle l'indication chez les adultes est déjà prise en charge par la solidarité nationale ;
- Lorsque la demande concerne une extension d'indication engendre une hausse de la population rejointe par le produit de moins de 5% à 2 ans.

*Life Years, QALY*). Ces analyses prennent en compte l'ensemble des coûts et des résultats de santé sur un horizon temporel recommandé comme « vie entière ». L'horizon temporel doit être suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats de santé. Compte tenu du suivi court que l'on observe dans les essais cliniques, une extrapolation des résultats cliniques issus de ces essais est souvent nécessaire.

Les résultats sont présentés sous la forme d'une frontière d'efficacité comprenant l'ensemble des stratégies comparées dans un plan avec en abscisse les coûts et en ordonnée l'efficacité représentée en AVG ou QALY, comme présenté dans la Figure 1. Les traitements présents sur la frontière possèdent une efficacité et des coûts croissants. Les traitements peuvent être dominés lorsqu'ils sont plus chers et moins efficaces que la stratégie précédente. A titre d'exemple, la Figure 1 présente la frontière d'efficacité de l'évaluation de nivolumab dans le traitement du CBNPC épidermoïde. Dans ce cas, la frontière d'efficacité est composée de docétaxel et nivolumab. La courbe entre les deux options correspond aux points de gains de QALYs nécessaires pour chaque euro engagé. Les autres stratégies thérapeutiques sont dominées.

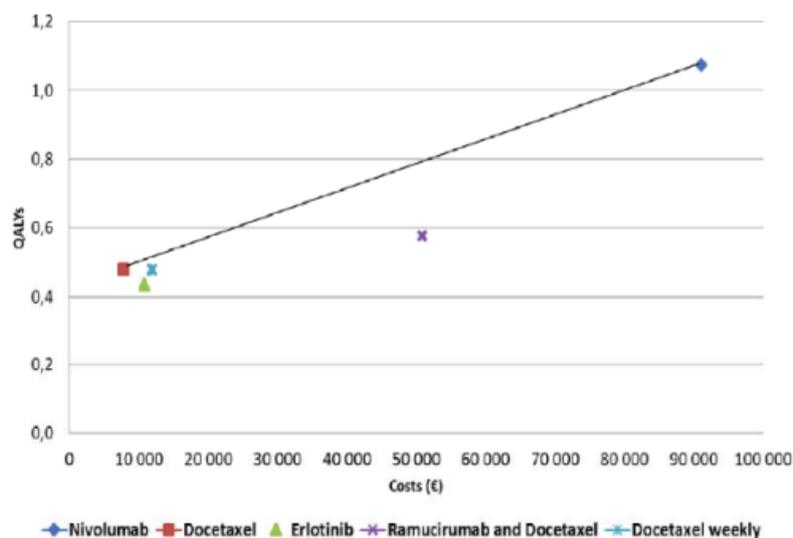


Figure 1 - Exemple de frontière d'efficacité (source : HAS - avis d'efficacité Opdivo® CBNPC épidermoïde)

L'autre façon de représenter les résultats de ces études passe par le calcul des ratios différentiels coût-efficacité (RDCR). Le RDCR permet de calculer le ratio entre la différence de coût

rapportée à la différence d'efficacité entre deux stratégies. En France, la CEESP, même si elle peut le qualifier, ne se prononce pas sur la valeur de ce RDCR (en l'absence de seuil de disposition à payer défini) mais elle rend un avis sur la méthodologie du modèle médico-économique proposé par l'industriel. Ainsi, la CEESP se prononce sur la présence ou non de réserves méthodologiques dans le dossier, sachant que la présence d'au moins une réserve majeure ou d'incertitude globale majeure est préjudiciable puisqu'elle remet en cause la durée de stabilité de la garantie de prix européen.

Ces analyses peuvent être complétées d'une analyse d'impact budgétaire (AIB) qui permet d'estimer les conséquences financières (ou budgétaires) de l'introduction d'un produit de santé sur le budget de l'Assurance Maladie à court ou moyen terme. Les AIB sont réalisées sur un horizon temporel de 3 à 5 ans. Dans ces dossiers les industriels doivent présenter les parts de marché du produit évalué et des autres traitements et estimer l'ensemble des coûts associés sur l'horizon temporel. De la même manière que pour les évaluations médico-économiques, la CEESP juge de la qualité méthodologique du dossier.

La CEESP peut également demander des données complémentaires au laboratoire qui devront faire l'objet d'études et permettront de renseigner les principales sources d'incertitudes et confirmer ou infirmer les résultats de l'évaluation.

Entre la mise en place en 2013 de l'évaluation médico-économique par la HAS et juillet 2023, 205 avis d'efficacité ont été publiés, toutes indications ou technologies de santé confondues. Les médicaments représentent la majorité des avis (n=181 ; 88,3%) et parmi eux, l'oncologie est la principale aire thérapeutique (n=107, soit 59,1%) (24).

A la suite des évaluations rendues par la HAS sous la forme d'avis (et non de décision), le prix du médicament est négocié entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire en s'appuyant notamment sur l'accord-cadre signé entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM) dont la dernière version date de 2021.

L'inscription sur les listes de remboursement est réalisée sur décision du Ministre de la Santé et le taux de remboursement est décidé par l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance

Maladie. Finalement, le remboursement et le prix des médicaments sont publiés au Journal Officiel (JO).

Les étapes de l'accès au marché des médicaments sont décrites dans la Figure 2.

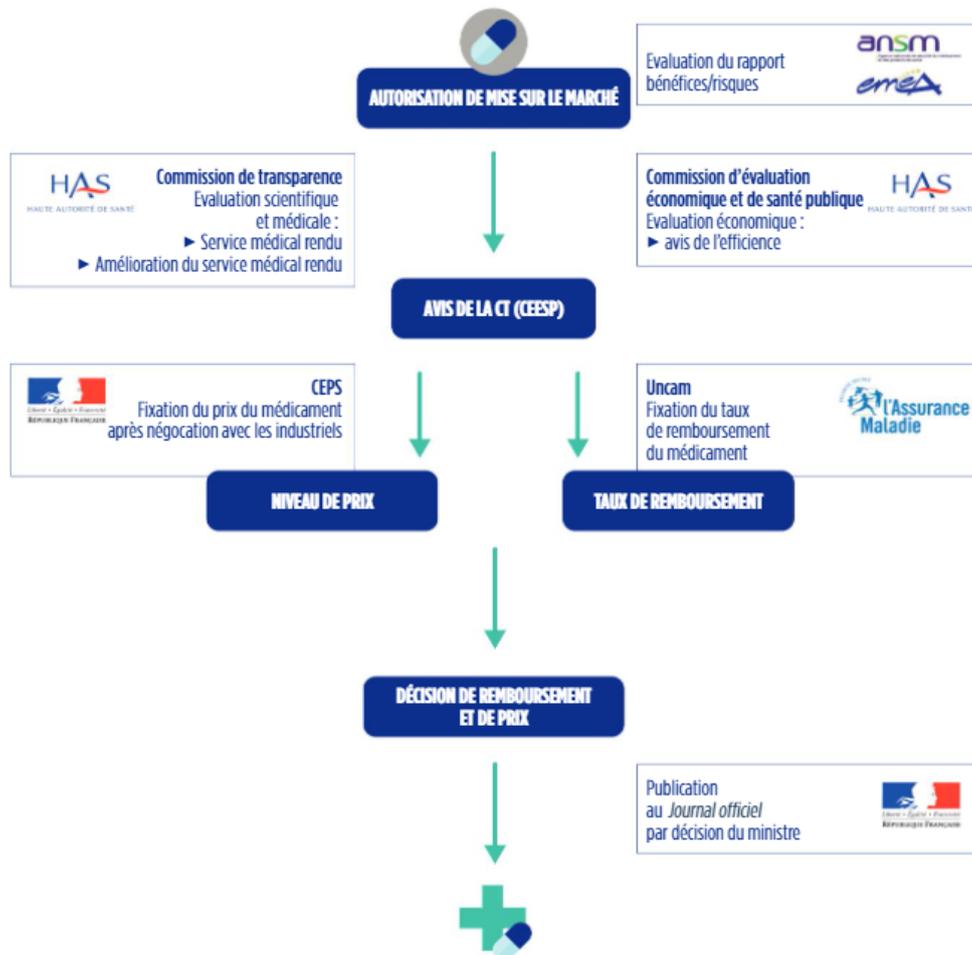


Figure 2 - Accès au marché des médicaments en France (source : LEEM, AEC Partners)

Au-delà du droit commun, il existe des accès dérogatoires qui permettent de mettre à disposition des traitements selon différents dispositifs et qui seront décrits dans la partie suivante.

### 8.1.2 Fonctionnement du système d'accès au marché des médicaments : accès dérogatoire

Le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), créé par décret en 1994, et issu de la base des dispositions de l'article 21 de la loi du 8 décembre 1992 a été conçu comme un mécanisme temporaire et dérogatoire d'accès précoce aux médicaments à destination des patients français. Historiquement, deux types d'ATU ont été créés :

- Les ATU nominatives (ATUn) : destinées à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Les ATUn sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Les ATU de cohorte (ATUc) : destinées à un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés selon des critères préalablement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Les ATUc concernent des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées.

Les ATU ne sont applicables que pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'AMM. Les conditions pour être éligible à l'obtention d'une ATU étaient :

- Spécialité destinée à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- Absence d'alternative thérapeutique appropriée disponible sur le marché ;
- Efficacité et sécurité de l'emploi du traitement présumées en l'état des connaissances scientifiques et dont la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

En 2019, l'article 65 de la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) a ouvert la possibilité de prise en charge par ATU à des spécialités ayant déjà une AMM dans une autre indication que celle d'intérêt. Ce nouveau système, d'ATUc dite d'extension d'indication (ATU Ex), a été décrit dans le décret n°2019-855 du 20 août 2019 (25). Aussi, il est rappelé que l'ATU Ex est subordonnée aux critères sus mentionnés de l'ATUc. De plus, le laboratoire pharmaceutique doit s'engager à déposer une demande d'extension d'AMM dans un délai précis ou de l'avoir déjà réalisée.

Le système dérogatoire d'accès aux médicaments a été profondément réformé avec le décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 (en application de l'article 78 de la LFSS 2021) (26). Les objectifs de la réforme étaient de (27) :

- Répondre aux besoins thérapeutiques couverts par les dispositifs d'ATU et de recommandation temporaire d'utilisation ;
- Être plus homogène, simple et lisible pour les acteurs ;
- Accélérer les délais d'accès au traitement pour les patients ;
- Être attractif pour les entreprises ;
- Assurer la soutenabilité financière du dispositif pour le système de santé.

Ce nouveau système dit d'accès dérogatoire comprend désormais deux catégories : l'accès précoce (AP) et l'accès compassionnel (AC). L'AP correspond aux ATUc, ATU EX et les prises en charge temporaires post-AMM. Les AP peuvent être pré ou post-AMM. L'AC correspond aux anciennes ATU et aux recommandations temporaires d'utilisation.

Les ATU étaient auparavant évaluées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Depuis la réforme, les demandes AP sont aussi évaluées par la HAS en plus de l'ANSM, tandis que les demandes d'accès compassionnels restent à la charge de l'ANSM. Il est à noter que les demandes d'AP pré-AMM sont également étudiées par l'ANSM.

La Figure 3 présente les correspondances entre l'ancien et le nouveau système.

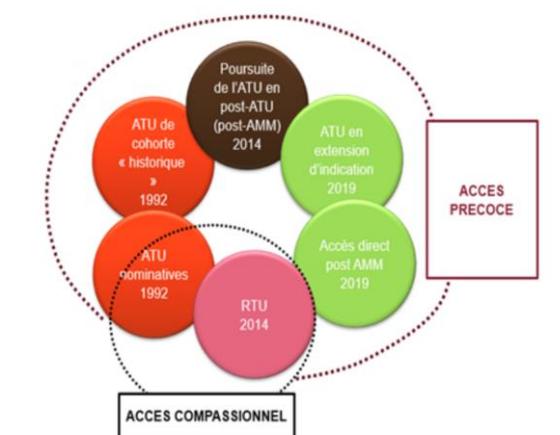


Figure 3 - Comparaison des systèmes dérogatoires d'accès au médicament (Source : OMEDiT Pays de la Loire)

Par ailleurs, cette réforme est une opportunité pour le renforcement du recueil de données en vie réelle financé par le laboratoire lors du suivi de l'ensemble des patients traités en AP.

Entre 2015 et la mise en place du système de l'accès précoce, 113 ATU ont été accordées. Parmi celles-ci, 53 (46,9%) concernaient une indication en oncologie (28). Entre la mise en place de l'accès précoce et le 20 juillet 2023, 152 demandes d'accès précoces ont été évaluées par la HAS dont 89 (58,6%) étaient relatives à une indication en onco-hématologie (22).

L'oncologie représente une part importante des accès dérogatoires et des dossiers évalués par les autorités de santé en France. Il s'agit d'une aire thérapeutique avec de nombreuses innovations mises sur le marché chaque année. La partie suivante s'intéressera à l'épidémiologie des cancers et l'évolution de leur prise en charge.

## 8.2 ETATS DES LIEUX DES CANCERS EN FRANCE

### 8.2.1 Epidémiologie des cancers en France

Les cancers représentent un réel enjeu de santé publique. En 2023, le nombre de nouveaux patients atteints d'un cancer est estimé à 433 136 en France métropolitaine, soit le double par rapport à 1990 (11). Le taux standardisé d'incidence est en légère augmentation chez l'homme et la femme, de 0,3% et 0,9% par an respectivement. Ces augmentations s'expliquent par des évolutions démographiques et à une augmentation du risque de cancer. Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont le cancer de la prostate (24,3%), le cancer du poumon (13,6%) et le cancer colorectal (10,6%). Chez les femmes, les principaux cancers sont le cancer du sein (32,9%) suivi du cancer colorectal (11,3%) et du cancer du poumon (8,5%).

En 2018, il était estimé 157 400 décès liés à un cancer en France (11). L'ensemble des cancers représentent 29% des décès en France en 2016, soit la principale cause de décès indépendamment du sexe et de l'âge (29). Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier chez l'homme, suivi du cancer colorectal et du cancer de la prostate. Chez les femmes, le cancer du sein, le plus fréquent, représente la première cause de mortalité par cancer, suivi du cancer du poumon et du cancer colorectal.

Toutefois, le taux de mortalité standardisé a diminué dans l'ensemble de la population et particulièrement chez les hommes (-2%) (10). D'après l'Institut National du Cancer (INCa), la diminution globale de la mortalité serait liée à la prévention et la lutte contre les facteurs de risque, aux améliorations dans le diagnostic permettant une prise en charge plus précoce ainsi qu'à des avancées thérapeutiques.

Il existe une grande hétérogénéité des cancers liée à la localisation et la progression de la pathologie, entraînant des différences notables de prise en charge et de pronostic. Par ailleurs, il est estimé que 41% des cancers pourraient être évités puisqu'ils sont liés à des facteurs de risque modifiables (30,31). Ce pourcentage dépend, néanmoins, très fortement de la localisation de la tumeur. En effet, dans le cas du cancer du poumon, la part liée à des facteurs de risque modifiables est comprise entre 80% chez la femme et 93% chez l'homme. Ainsi la majorité des cancers du poumon pourraient être évités. *A contrario*, les cancers évitables ne

représentent que 0,6% des cancers de la prostate et 38% des cancers du sein, pour rappel les deux cancers les plus fréquents chez l'homme et la femme respectivement.

Le pronostic des patients dépend également de l'étendue de la maladie lors du diagnostic. En effet, plus une maladie est diagnostiquée tardivement, au stade métastatique (IV), plus le pronostic est sombre. A titre d'exemple, près de la moitié des cancers du poumon sont diagnostiqués au stade IV. Jusque récemment, le taux de survie à 5 ans pour les cancers du poumon métastatiques était inférieur à 5% alors qu'il est de 55% lors d'un diagnostic au stade localisé (10). Ces résultats tendent récemment à s'améliorer avec un taux de survie à 5 ans de 15% dans les cancers avancés ou métastatiques (11).

L'INCa mentionne une diminution de la mortalité liée notamment aux avancés thérapeutiques. La partie suivante détaillera les options de prise en charge des tumeurs solides.

## 8.2.2 Prise en charge des tumeurs solides

### 8.2.2.1 Options thérapeutiques du cancer

Il existe trois types de prise en charge curative dans le traitement des cancers, utilisés seuls ou en association : la chirurgie, la radiothérapie et l'oncologie médicale (34).

La chirurgie permet une résection complète ou partielle des tumeurs. En effet, il peut s'agir d'une exérèse de la tumeur initiale, une chirurgie des métastases, une réduction tumorale, ou une exérèse ganglionnaire. Le choix de la chirurgie dépend du stade de la maladie et de l'objectif visé. L'exérèse de la tumeur initiale et l'exérèse ganglionnaire permettent de réséquer la tumeur et d'éviter la dissémination du cancer dans le reste de l'organisme *via* la circulation lymphatique. La chirurgie de réduction tumorale a pour objectif de réduire la tumeur avant une prise en charge par radiothérapie ou oncologie médicale. Dans tous les cas, cette prise en charge permet d'optimiser l'action des traitements ultérieurs. Enfin, la chirurgie des métastases permet de retirer un ou plusieurs cancer(s) secondaire(s) après une dissémination par le système sanguin ou lymphatique.

La radiothérapie est un traitement locorégional qui consiste à administrer des rayonnements entraînant des dégâts sur l'ADN de la tumeur, empêchant ainsi les cellules cancéreuses de se

développer et permettant leur destruction. Ce traitement peut être utilisé pour la prise en charge de nombreux cancers.

L'oncologie médicale comprend l'ensemble de la prise en charge médicamenteuse des cancers. Elle regroupe en autres, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Les traitements médicamenteux peuvent être proposés à différents moments de la prise en charge, seuls ou en association avec une radiothérapie ou une chirurgie. Si le traitement médicamenteux est administré en amont de la chirurgie, on parle alors de traitement néoadjuvant. L'objectif est de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter l'exérèse chirurgicale. Si le traitement est administré après une chirurgie, en situation adjuvante, l'objectif est de diminuer les risques de récurrence du cancer. Les traitements médicamenteux peuvent également être utilisés en traitement unique pour la destruction des cellules cancéreuses ou des métastases, afin de limiter la progression de la maladie dans l'organisme, voire à visée palliative en vue de réduire les symptômes induits par les tumeurs. Les différentes options médicamenteuses seront détaillées dans la partie suivante.

Le choix du traitement dépend de facteurs liés aux caractéristiques des patients telles que l'âge, les comorbidités, le statut de performance mais également des caractéristiques de la tumeur telles que la localisation, la taille, l'histologie, le stade d'avancement et les mutations génétiques. Les antécédents thérapeutiques sont également pris en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique.

#### *8.2.2.2 Options médicamenteuses des cancers*

Les premiers traitements médicamenteux du cancer sont apparus au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle. La première prise en charge médicamenteuse des cancers était réalisée avec les chimiothérapies dites cytotoxiques. L'objectif étant d'inhiber la prolifération des cellules et donc la multiplication des tumeurs. Plusieurs classes de molécules existent avec des mécanismes d'action différents (34,35) :

- Les inhibiteurs de topo-isomérase induisent des cassures de l'ADN ;
- Les points du fuseau bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules et la formation du fuseau mitotique ;
- Les alkylants et les sels de platine se lient à l'ADN entraînant des anomalies ;

- Les antimétabolites inhibent la synthèse de l'ADN en s'incorporant à la place des bases puriques et pyrimidiques.

Les chimiothérapies anticancéreuses peuvent être cytostatiques en inhibant la prolifération cellulaire ou cytotoxiques en interférant avec la prolifération cellulaire et permettant la mort cellulaire. L'association de différentes chimiothérapies peut être réalisée pour agir sur des cibles distinctes et obtenir une synergie d'effets.

Les médicaments cytotoxiques entraînent une destruction des cellules tumorales mais également des cellules saines. La destruction des cellules saines est associée à de nombreux effets indésirables tels que des nausées et vomissements, des troubles digestifs et hématologiques, des mucites, des diarrhées ou constipations, une perte temporaire de cheveux, de la fatigue, une anémie, une thrombopénie ou encore une neutropénie (36).

L'hormonothérapie est un traitement empêchant l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses dites hormonosensibles. Ces molécules sont utilisées dans les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein avec une action sur les œstrogènes ou la progestérone mais également le cancer de la prostate avec une action sur les androgènes (34).

Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur en interférant avec des anomalies moléculaires, des mécanismes à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses (37). Les thérapies ciblées sont regroupées en fonction du mécanisme moléculaire ciblé et comprennent entre autres : les récepteurs membranaires de la famille *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), la transduction du signal et les seconds messagers, l'angiogenèse, le cycle cellulaire et la réparation de l'ADN (inhibiteur de PARP). Cette classe de molécules possède une meilleure spécificité d'action que les chimiothérapies, permettant un meilleur profil de sécurité. Cependant, leur utilisation est restreinte aux patients ayant des mutations ou altérations génétiques spécifiques.

Les immunothérapies ont été développées plus récemment. Les immunothérapies étaient, initialement, non spécifiques aux tumeurs, entraînant une stimulation générale du système immunitaire. Puis, l'immunothérapie spécifique a été appliquée aux patients permettant une réponse adaptée aux cellules tumorales. L'immunothérapie spécifique peut être active en cas

d'injection de molécules ou cellules qui stimulent le système immunitaire du patient *in vivo* ou passive lors de l'injection de cellules ou molécules immunitaires produites en laboratoire (38). Parmi les immunothérapies passives, il est possible de citer les anticorps monoclonaux ou le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques. L'immunothérapie active est représentée par la vaccination ou les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) (39).

Le terme immunothérapie désignera uniquement les ICIs dans la suite de ce manuscrit.

## 8.2.3 Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

### 8.2.3.1 Mécanisme d'action

La première molécule développée et autorisée était ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal humain de type IgG1, dirigé contre le récepteur CTLA-4 lymphocytaire. Ce traitement bloque les signaux inhibiteurs des lymphocytes T induits par la voie des CTLA-4. Cette inhibition permet une meilleure mobilisation des cellules T réactives et, par conséquent, une augmentation de l'activité immunitaire contre les cellules tumorales (40,41).

En 2014 et 2015, deux nouveaux ICIs ont été commercialisés en France, nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) et pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>). Il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés de type IgG4. Ces molécules ciblent le récepteur anti-mort cellulaire programmé 1 (anti-PD1). Les anti-PD1 ayant reçu une autorisation de mise sur le marché européenne et disponibles en France sont nivolumab, pembrolizumab et cemiplimab (Libtayo<sup>®</sup>). Certaines molécules mises sur le marché ultérieurement telles que durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>), atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>) ou avélumab (Bavencio<sup>®</sup>) ciblent le ligand PD-L1. L'ensemble de ces molécules représentent la classe des anti-PD1 / anti-PD-L1. Le récepteur PD-1, présent sur la cellule immunitaire, est un rétrocontrôle négatif de l'activité des lymphocytes T impliqués dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules. En parallèle, une protéine PD-L1 ou PD-L2 se situe sur les cellules présentatrices d'antigène dont les cellules tumorales. La liaison de la protéine avec le récepteur entraîne l'inactivation des lymphocytes T. L'adjonction de traitements anti-PD1 / PD-L1 permet d'inhiber cette liaison et ainsi de lever l'inactivation des lymphocytes T qui seront en mesure de participer à la destruction des cellules cancéreuses. Le mécanisme d'action des ICIs est présenté dans la Figure 4.

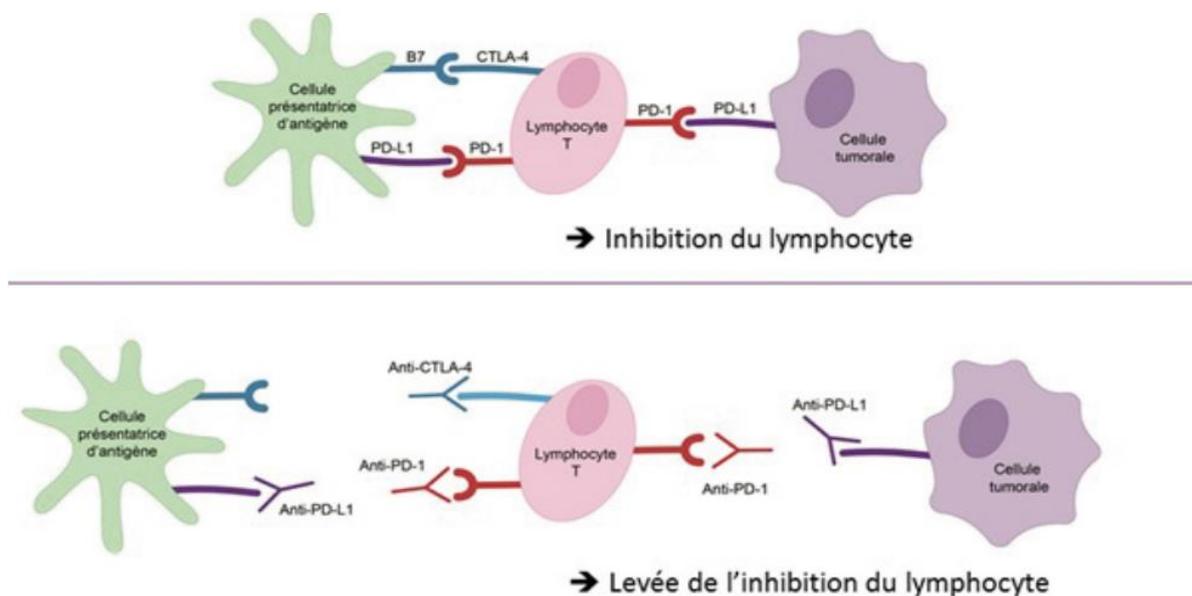


Figure 4 - Mécanisme d'action des ICI (source : INCa)

### 8.2.3.2 Efficacité

Les ICI, grâce à la stimulation du système immunitaire, ont démontré une meilleure efficacité que les thérapies standards dans de nombreux essais cliniques dans des stades avancés et/ou métastatiques. Les essais cliniques évaluent généralement l'efficacité sur la survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la randomisation et l'évolution de la maladie également appelée progression ou le décès, et la survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et le décès, quel qu'en soit la cause. En effet, ces traitements ont permis d'étendre la survie et la SSP des patients dans de nombreux cancers avancés ou métastatiques tels que le mélanome, les cancers bronchiques, le carcinome rénal, le cancer de la tête et du cou ou le carcinome urothélial (40,42–47).

Les essais cliniques ont prouvé que des bénéfices à long terme existaient pour une part non négligeable de patients (48,49). En effet, dans une revue d'essais cliniques évaluant l'efficacité des ICI dans les cancers bronchiques, gastriques, urothéliaux, de la prostate et le mélanome, il est estimé qu'approximativement 25% des patients obtiennent des réponses prolongées en matière de survie sans progression de la maladie soit 14% de plus que les comparateurs des essais. Parallèlement, approximativement 30% des patients traités par ICI obtiennent une réponse prolongée sur leur survie globale contre 23% pour les patients traités par les

comparateurs. Cependant, les patients des essais cliniques sont sélectionnés induisant un biais de sélection des patients, chez qui on observe une possible surestimation des bénéfices apportés par les ICI.

Toutefois, les résultats d'efficacité des essais cliniques ont été confirmés grâce à des études en pratique clinique courante, en France comme à l'étranger (50–56). Les taux de survie ainsi que les données de survie globale sont proches voire similaires à ceux observés dans les essais cliniques notamment dans les cancers bronchiques, les cancers de la tête et du cou ou dans le carcinome rénal (50–52).

#### *8.2.3.3 Effets indésirables*

Les ICI ont démontré dans les essais cliniques un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies cytotoxiques.

Cependant, le mécanisme d'action des ICI portant sur le système immunitaire, des toxicités propres à cette classe de médicaments sont apparues : des effets indésirables (EI) dits auto-immuns. En effet, les immunothérapies n'étant pas spécifiques aux cellules tumorales, les cellules immunitaires peuvent se lier à des cellules saines qui expriment les ligands. À la suite de la liaison, le système immunitaire s'active et peut entraîner la destruction de tissus sains.

Ces EIs peuvent toucher l'ensemble des organes et des tissus. L'incidence des EIs auto-immuns serait comprise entre 22% et 76% pour les monothérapies d'ICI (57,58). Les EIs les plus fréquents sont cutanés (vitiligo), digestifs (colites auto-immunes), hépatiques (hépatite) et endocriniens (hyper ou hypothyroïdie, hypophysie). Ils peuvent être dans une moindre mesure, neurologiques ou cardiaques. La majorité des EIs interviennent rapidement, entre 2 et 16 semaines après l'initiation du traitement (59). La prise en charge des EIs dépend de leur gravité et localisation (60). La prise en charge est principalement réalisée par traitement symptomatique accompagné d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur permettant de diminuer l'action des ICI. Un arrêt du traitement par ICI est nécessaire en cas d'EI grave (grades 3-4).

#### *8.2.3.4 Qualité de vie*

Les essais cliniques des ICI ont démontré une amélioration du pronostic des patients dans certains cancers ainsi que du profil de tolérance. Les essais permettent également d'étudier la

qualité de vie des patients. Elle est généralement évaluée à l'inclusion des patients puis à différents intervalles de temps. Les résultats des essais cliniques montrent que les immunothérapies tendent à stabiliser voire améliorer la qualité de vie des patients comparativement aux chimiothérapies ou aux thérapies ciblées (7,8). Cette amélioration de la qualité de vie serait principalement observée chez les patients ayant une réponse partielle ou complète au traitement (61). Le score global de qualité de vie semble être maintenu avec les immunothérapies au cours du temps tout comme le score du bien-être physique. De plus, les immunothérapies semblent avoir un impact positif sur les symptômes ou les EIs et leurs conséquences sur la qualité de vie (8,62,63). Les EIs auto-immuns auraient donc un faible impact sur la qualité de vie des patients.

L'arrivée des ICI a modifié le paradigme de la prise en charge de plusieurs tumeurs solides en améliorant la survie, le profil de tolérance et en maintenant la qualité de vie des patients, malgré quelques EIs immuns rares mais potentiellement graves. La suite de ce travail présentera les immunothérapies disponibles en France en accès dérogatoires ou remboursées.

## **8.3 PLACE DES IMMUNOTHERAPIES EN FRANCE**

Compte tenu du grand nombre d'ICI anti-PD1/PD-L1 ayant reçu une AMM en Europe, la partie qui suit fera un état des lieux des immunothérapies disponibles en France au cours du temps qu'il s'agisse d'un remboursement en droit commun ou d'un accès dérogatoire. Les évaluations de la HAS seront présentées ainsi que leurs résultats.

### **8.3.1 Etat des lieux des immunothérapies en France**

#### *8.3.1.1 Accès dérogatoire*

Les premières ATUc pour les immunothérapies anti-PD(L)1 ont concerné pembrolizumab en septembre 2014 et nivolumab en janvier 2015 dans le mélanome avancé. Nivolumab a obtenu deux autres ATUc concomitantes en mai 2015 et avril 2016 pour le traitement CBNPC avancé ou métastatique de type épidermoïde et non épidermoïde après un traitement antérieur.

Ultérieurement, avélumab, atezolizumab, durvalumab et cemiplimab ont également obtenu des ATUc.

Grâce au décret de 2019, les ATUc d'extension d'indication (ATU Ex) ont été autorisées. Atezolizumab est la première immunothérapie ayant obtenu une ATU Ex en mai 2019 dans le cancer bronchique à petites cellules (CBPC). Avélumab, durvalumab et nivolumab ont également obtenu des ATU Ex.

Le décret de 2021 a permis l'apparition de l'accès précoce. L'ATU Ex de nivolumab dans le traitement du mésothéliome est passée sous le statut de l'AP. Nivolumab a également obtenu des AP dans le carcinome urothélial et le carcinome épidermoïde de l'œsophage. Pembrolizumab est l'immunothérapie ayant obtenu le plus d'AP. En effet, des AP pré et post-AMM ont été autorisées par la HAS dans le cancer du sein triple négatif, post-AMM dans le cancer du col de l'utérus et de l'endomètre, le carcinome de l'œsophage et la jonction oeso-gastrique. Durvalumab a obtenu un AP pré-AMM dans le cancer biliaire. Enfin, à date, atezolizumab, avélumab et cemiplimab n'ont pas obtenu d'AP.

Au total, 32 accès dérogatoires d'immunothérapies ont été autorisés entre 2014 et le 30 juin 2023.

Le Tableau 1 récapitule les accès dérogatoires des diverses immunothérapies dans les différentes indications.

Tableau 1 - Caractéristiques et dates des accès dérogatoires des immunothérapies

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Type d'accès dérogatoire</b>	<b>Date d'autorisation</b>	<b>Date de fin</b>
<b>Atezolizumab</b>	Carcinome urothélial	Localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	ATUc initiale	17.03.2017	24.01.2018
		1L métastatique	ATUc initiale	17.03.2017	24.01.2018
	CBPC	1L stade étendu (ECOG 0 à 1) en association au carboplatine et à l'étoposide	ATU EX	06.05.2019	21.06.2022
	Cancer du sein triple négatif	Localement avancé non résécable ou 1L métastatique en association avec nab-paclitaxel (PD-L1 $\geq$ 1%)	ATUc initiale	19.08.2019	25.09.2021
		Localement avancé non résécable ou 1L métastatique en association avec paclitaxel (PD-L1 $\geq$ 1%)	ATUc initiale	19.08.2019	11.08.2021
	CHC	1L localement avancé ou métastatique, non résécable, en association au bevacizumab	ATU EX	20.07.2020	29.09.2021
<b>Avélumab</b>	Carcinome à cellules de Merkel	2L métastatique	ATUc initiale	20.03.2017	01.03.2019
	Carcinome urothélial	Localement avancé ou métastatique en entretien post-chimiothérapie (ECOG 0 à 1)	ATU EX	03.07.2020	19.09.2022
<b>Cemiplimab</b>	CEC	1L métastatique ou localement avancé	ATUc initiale	11.01.2019	08.10.2019
	CBNPC	2L localement avancé non opérable, (PD-L1 $\geq$ 1%)	ATUc initiale	28.03.2018	23.04.2020
	CBPC	1L stade étendu en association (carboplatine ou cisplatine)	ATU EX	13.03.2020	01.10.2020
<b>Durvalumab</b>	Cancer voies biliaires	1L localement avancé ou métastatique en association (gemcitabine/cisplatine)	AP pré-AMM	22.09.2022	N.A.
	CHC	1L avancé ou non résécable en association avec trémélimumab chez les patients avec une fonction hépatique préservée, un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements	AP post-AMM	28.02.2023	N.A.
<b>Nivolumab</b>	Mélanome	Avancé (non résécable ou métastatique) monothérapie	ATUc initiale	05.01.2015	26.12.2016
	CBNPC	2L localement avancé ou métastatique épidermoïde	ATUc initiale	18.05.2015	27.12.2016
		2L localement avancé ou métastatique non épidermoïde	ATUc initiale	04.04.2016	04.03.2017
	Mésothéliome	1L non résécable en association (ipilimumab)	ATU EX AP post-AMM	25.01.2021 23.09.2021	22.09.2021 15.02.2022

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Type d'accès dérogatoire</b>	<b>Date d'autorisation</b>	<b>Date de fin</b>
	Cancer colorectal	2L métastatique MSI-high ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN en association (ipilimumab)	ATU EX	21.05.2021	22.10.2021
	Cancer de oesophage ou jonction gastro-oesophagienne	Adjuvant lors d'une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète	AP post-AMM	24.01.2022	01.01.2023
	Adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'oesophage avancé ou métastatique	1L avancé ou métastatique en association à une chimiothérapie (fluropyrimidine et sels de platine) exprimant le PD-L1 (CPS $\geq$ 5%)	AP post-AMM	17.02.2022	N.A.
	Adjuvant à haut risque de récurrence exprimant le PD-L1 ( $\geq$ 1%)	Adjuvant à haut risque de récurrence exprimant le PD-L1 ( $\geq$ 1%)	AP post-AMM	04.08.2022	N.A.
		Avancé (non résécable ou métastatique) monothérapie	ATUc initiale	12.09.2014	09.01.2017
		Avancé (non résécable ou métastatique) monothérapie chez les adolescents $\geq$ 12 ans	AP post-AMM	23.02.2023	N.A.
	Mélanome	Traitement adjuvant stade III avec atteinte ganglionnaire en monothérapie chez les adolescents $\geq$ 12 ans ayant eu une résection complète	AP post-AMM	23.02.2023	03.07.2023
		Traitement adjuvant stade IIb ou IIc avec atteinte ganglionnaire en monothérapie chez les adultes et les adolescents $\geq$ 12 ans ayant eu une résection complète	AP post-AMM	23.02.2023	03.07.2023
<b>Pembrolizumab</b>		Localement récurrent non résécable ou 1L métastatique exprimant le PD-L1 ( $\geq$ 1%) avec un CPS $\geq$ 10 en association avec une chimiothérapie	AP post-AMM	04.11.2021 17.11.2022	03.07.2023
	Sein triple négatif	Traitement Adjuvant / néoadjuvant cancer localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence	AP pré-AMM AP post-AMM	17.03.2022 09.03.2023	16.03.2023 08.03.2023
	Endomètre	2L avancé ou récidivant en association (levatinib)	AP post-AMM	17.03.2022 09.03.2023	03.07.2023
	Cancer de l'oesophage, ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne (HER 2 négatif)	1L en association à une chimiothérapie localement avancé non résécable ou métastatique exprimant le PD-L1 (CPS $\geq$ 10)	AP post-AMM	30.03.2022 02.02.2023	01.03.2024

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Type d'accès dérogatoire</b>	<b>Date d'autorisation</b>	<b>Date de fin</b>
	Col de l'utérus	1L persistant, récidivant ou métastatique en association à une chimiothérapie exprimant le PD-L1 (CPS ≥ 1)	AP post-AMM	07.09.2022	03.07.2023

*ADN : acide desoxyribonucléique ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; AP : accès précoce ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; ATU EX : autorisation temporaire d'utilisation d'extension d'indication ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CEC : carcinome épidermoïde cutané ; CHC : carcinome hépatocellulaire, CCR : carcinome à cellules rénales ; CPS : combined positive score ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (score de performance) ; EI : extension d'indication ; HER 2 : human epidermal growth factor receptor 2 ; MSI-H : instabilité microsatellitaire élevée*

### *8.3.1.2 Remboursement en droit commun*

Au 4 juillet 2023, 66 avis CT correspondant à 60 indications d'ICI ont été publiés pour une inscription ou une extension d'indication. Ces avis sont relatifs aux molécules atézolizumab, avélumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab et pembrolizumab, soit 6 molécules d'ICI. Ils correspondent à des utilisations de ces molécules en monothérapie ou en association avec une thérapie ciblée, une autre immunothérapie (anti CTLA-4) ou une chimiothérapie.

Les premiers avis ont été publiés en 2016 et correspondent aux molécules nivolumab et pembrolizumab. Les indications relatives aux avis de nivolumab étaient le traitement du mélanome métastatique, du CBNPC métastatique et du carcinome rénal métastatique. L'indication relative à pembrolizumab était le traitement du mélanome métastatique. Les avis relatifs aux autres molécules sont arrivés plus tardivement : en 2018 pour atezolizumab et avélumab, 2019 pour durvalumab et 2020 pour cemiplimab.

En date du 4 juillet 2023, pembrolizumab est la molécule ayant le plus d'avis (33,3%) suivie de nivolumab (30,0%). Les immunothérapies ont été évaluées par la HAS dans 21 localisations de cancers. Le CBNPC correspond à 23,3% (14 avis) des avis des immunothérapies, soit la tumeur avec le plus de dossiers évalués. Ces traitements ont d'abord été remboursés dans les stades métastatiques et sont désormais disponibles en stade adjuvant ou néoadjuvant.

Parmi les 60 avis, 64 SMR ont été rendus pour des indications différentes. Le SMR était défini comme important dans 50 cas (78,1%), modéré dans 6 cas, faible dans 1 cas et insuffisant dans 7 avis. Lorsqu'une restriction d'indication était présentée pour la qualification du SMR, seule la partie portant sur le SMR suffisant était retenue. Parmi les SMR importants, l'ASMR était définie comme modérée (III) dans 46%, mineure (IV) dans 42% et absente (V) dans 54% des dossiers.

Au total, 39 indications sont actuellement inscrites sur la liste en sus.

Un récapitulatif des indications et données présentes dans les avis pour lesquels l'industriel a sollicité un remboursement est décrit dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Récapitulatif des avis CT ayant fait l'objet d'une demande de remboursement pour les immunothérapies

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'évaluation</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR obtenu</b>	<b>Inscription liste en sus (publication)</b>
<b>Atezolizumab</b>	CBPC	1L stade étendu en association (carboplatine et étoposide)	13.05.2020	Important	IV	22.06.2022
		Localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (ALK négatif)	30.05.2018	Important	IV	20.02.2019
		1L métastatique non épidermoïde en association (bevacizumab, paclitaxel, carboplatine)	09.10.2019 21.10.2020	Modéré Modéré	V IV	N.A
		2L localement avancé ou métastatique avec réarrangement du gène ALK	20.03.2020	Insuffisant	N.A	N.A
	CBNPC	1L métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq$ 50 % sur les cellules tumorales ou $\geq$ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (EGFR et ALK négatifs)	13.10.2021	Important	IV	22.06.2022
		Traitement adjuvant avec un risque élevé de récurrence exprimant le PD-L1 ( $\geq$ 50 %) et EGFR/ALK négatifs	14.12.2022	Insuffisant	N.A.	N.A.
	CHC	1L localement avancé ou métastatique, non résécable en association (bevacizumab)	03.02.2021	Important	III	30.09.2021
	Cancer du sein	1L métastatique triple négatif en association (nab-paclitaxel)	20.03.2020	Insuffisant	N.A	N.A
		Localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine exprimant le PD-L1 ( $\geq$ 5 %)	20.03.2020	Insuffisant	N.A	N.A
	<b>Avélumab</b>	Carcinome à cellules de Merkel	1L métastatique	19.09.2018	Insuffisant	
2L métastatique			19.09.2018 18.03.2020	Important Important	IV V	01.03.2019
CCR		1L avancé en association (axitinib)	13.05.2020	Modéré	V	N.A
Carcinome urothélial		Localement avancé ou métastatique en entretien post-chimiothérapie	03.03.2021	Important	III	19.09.2022
<b>Cemiplimab</b>	CBNPC	1L localement avancé non éligible à une radiochimiothérapie ou métastatique exprimant PD-L1 (dans $\geq$ 50 % des cellules tumorales)	06.10.2021	Important	V	31.01.2023

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'évaluation</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR obtenu</b>	<b>Inscription liste en sus (publication)</b>
	CEC	Métastatique ou localement avancé non éligibles à une chirurgie ou curative	18.03.2020 17.11.2021	Faible Important	V V	N.A
	CBC	Localement avancé ou métastatique ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog	14.09.2022	Modéré	V	N.A.
	Cancer du col de l'utérus	2L et ayant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine sans que celle-ci ait été associée au pembrolizumab	05.04.2023	Important	III	En attente
<b>Durvalumab</b>	CBNPC	2L localement avancé non opérable, (PD-L1 ≥ 1%)	06.02.2019	Important	III	23.04.2020
	CBPC	1L stade étendu en association (carboplatine ou cisplatine)	10.03.2021	Important	IV	En attente
	CHC	1L avancé ou non résécable en association avec trémélimumab chez les patients avec une fonction hépatique préservée, un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements	24.05.2023	Important	IV	En attente (en AP post-AMM)
	Adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique	1L avancé ou métastatique en association à une chimiothérapie (fluoropyrimidine et sels de platine) exprimant le PD-L1 (CPS ≥ 5%)	23.03.2022	Important	III	10.03.2023
<b>Nivolumab</b>	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	2L métastatique	31.01.2018	Important	IV	05.06.2018
	Cancer de l'œsophage ou jonction gastro-œsophagienne	Adjuvant lors d'une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète	02.02.2022	Important	IV	01.01.2023 21.02.2023
	Carcinome épidermoïde de l'œsophage	2L avancé non résécable, récurrent ou métastatique (après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine)	21.07.2021	Insuffisant	N.A.	N.A.
		Avancé non résécable, récurrent ou métastatique exprimant le PD-L1 (≥ 1 %) en association à une chimiothérapie (fluoropyrimidine et sels de platine)	12.10.2022	Important	III	16.06.2023
	Carcinome urothélial	Adjuvant à haut risque de récurrence exprimant le PD-L1 (≥ 1 %)	28.10.2022	Important	IV	10.03.2023

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'évaluation</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR obtenu</b>	<b>Inscription liste en sus (publication)</b>
CBNPC		2L localement avancé ou métastatique épidermoïde	03.02.2016	Important	III	27.12.2016
		2L localement avancé ou métastatique non épidermoïde	11.01.2017	Important	IV	04.03.2017
		1L métastatique en association (ipilimumab et une chimiothérapie)	16.06.2021	Modéré	IV	N.A
Cancer colorectal		2L métastatique MSI-high ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN en association (ipilimumab)	03.11.2021	Modéré	V	N.A.
Lymphome de Hodgkin		Classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin	19.04.2017	Important	V	N.A
Mélanome		Avancé (non résecable ou métastatique) monothérapie	13.01.2016	Important	III	27.12.2016
		1L avancé (non résecable) ou métastatique en association à ipilimumab (ECOG 0-1, BRAF négatif, sans métastases cérébrales)	03.05.2017	Important	V	30.04.2019
		Adjuvant lors d'atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique et avec résection complète	05.12.2018 02.06.2021	Important	III	16.07.2019
Mésothéliome		1L non résecable en association (ipilimumab)	17.11.2021	Important	IV	15.02.2022
CCR		2L avancé monothérapie	05.10.2016	Important	III	27.12.2016
		1L métastatique de pronostic intermédiaire ou défavorable en association (ipilimumab)	10.07.2019	Important	III	03.03.2020
		1L avancé en association (cabozantinib)	22.09.2021	Important	III	15.02.2022
Pembro- lizumab	Carcinome épidermoïde de la tête et cou	1L métastatique ou récidivant non résecable en monothérapie exprimant le PD-L1 (CPS $\geq$ 1)	03.06.2020	Important	III	04.11.2020
		1L métastatique ou récidivant non résecable en association à une chimiothérapie (sels de platine et 5-FU)	03.06.2020	Important	IV	04.11.2020
	Cancer de l'endomètre		2L avancé ou récidivant en association (levantinib)	30.03.2022	Important	III

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'évaluation</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR obtenu</b>	<b>Inscription liste en sus (publication)</b>
	Cancer de l'œsophage, ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (HER 2 négatif)	1L en association à une chimiothérapie localement avancé non résecable ou métastatique exprimant le PD-L1 (CPS ≥ 10)	15.12.2021	Important	III	04.07.2023
	Cancer du col de l'utérus	1L persistant, récidivant ou métastatique en association à une chimiothérapie exprimant le PD-L1 (CPS ≥ 1)	14.09.2022	Important	III	04.07.2023
	Cancer du sein	1L triple négatif en association à une chimiothérapie	06.04.2022	Important	III	04.07.2023
		Adjuvant ou néoadjuvant	14.12.2022	Important	IV	En attente (toujours en AP)
	Carcinome urothélial	2L localement avancé ou métastatique	21.02.2018	Important	IV	N.A. (financement dérogatoire)
	CBNPC	2L métastatique exprimant le PD-L1 (≥ 1 % ; ALK négatif)	03.05.2017	Important	IV	11.05.2017
		1L métastatique en monothérapie exprimant le PD-L1 (≥ 50 %)	17.05.2017	Important	III	06.12.2017
		1L métastatique non épidermoïde en association à une chimiothérapie (ECOG 0 – 1, sans mutation EGFR ou ALK)	20.02.2019	Important	III	22.11.2019
		1L métastatique épidermoïde en association à une chimiothérapie (ECOG 0 – 1)	09.10.2019	Important	III	05.06.2020
	Cancer colorectal	1L métastatique non résecable (MSI-H ou dMMR)	02.06.2021	Important	IV	04.07.2023
	Lymphome de Hodgkin	En rechute ou réfractaire en monothérapie 4L	04.04.2018	Important	V	N.A. (financement dérogatoire)
		En rechute ou réfractaire en monothérapie 3L lorsque la greffe autologue n'est pas une option de traitement	08.09.2021	Important	IV	04.07.2023
	Carcinome à cellules rénales comportant un contingent de cellules claires	1L stade avancé en association à axitinib	13.05.2020	Important	III	05.06.2020
	Carcinome à cellules rénales claires à risque accru de récidive post-néphrectomie ou	Adjuvant en monothérapie	18.01.2023	Important	IV	En attente

<b>Molécule</b>	<b>Tumeur</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'évaluation</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR obtenu</b>	<b>Inscription liste en sus (publication)</b>
	après néphrectomie et une résection des lésions métastatique					
		1L stade avancé (non résécable ou métastatique)	16.03.2016	Important	IV	10.01.2017
		Adjuvant stade III avec atteinte ganglionnaire après résection complète	26.06.2019	Important	III	22.11.2019
	Mélanome	Adjuvant stade IIb/IIc			IV	04.07.2023
		Adjuvant stade III adolescent	07.12.2022	Important	III	04.07.2023
		1L stade avancé (non résécable ou métastatique)			IV	En attente (toujours en AP)
	Tumeurs MSI-H ou dMMR (endomètre, gastrique, intestins grêle ou voies biliaires)	2L en monothérapie	04.01.2023	Insuffisant	N.A	N.A

*ALK : anaplastic lymphoma kinase ; ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; CBC : carcinome basocellulaire ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CCR : carcinome à cellules rénales ; CEC : carcinome épidermoïde cutanée ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; CPS : combined positive score ; dMMR : deficient mismatch repair ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (score de performance) ; EGFR : epidermal growth factor receptor ; HER : human epidermal growth factor receptor ; MSI-H : instabilité microsatellitaire élevée*

Au 31 juin 2023, 39 avis d'efficacité relatifs aux immunothérapies de la classe des anti-PD1/PD-L1 ont été publiés, soit 16,6% de l'ensemble des avis d'efficacité.<sup>2</sup> Les 6 molécules d'ICI possèdent au moins un avis d'efficacité dans au moins l'une de leurs indications. Au 31 juin 2023, les molécules comptabilisant le plus d'avis d'efficacité sont pembrolizumab (n=17 ; 43,6% des avis ICI), nivolumab (n=13 ; 33,3%) et atezolizumab (n=6 ; 15,4%). Avélumab, cemiplimab et durvalumab ne comptent qu'un avis d'efficacité chacune. Les cas où les ICIs n'ont pas fait l'objet d'une évaluation économique sont liés à la revendication d'une ASMR IV ou V (pour rappel, l'éligibilité à un dossier médico-économique dépend notamment de l'ASMR revendiquée par le laboratoire). Parmi les 39 avis d'efficacité d'ICIs, un seul cas de réévaluation a été observé pour atezolizumab dans le cancer bronchique non à petites cellules. Sur les 39 avis d'efficacité relatifs à une immunothérapie, 29 ont été validés ou partiellement validés par la HAS c'est-à-dire sans réserve méthodologique majeure ou incertitude majeure.

### *8.3.1.3 Financement dérogatoire*

Avant le 1<sup>er</sup> janvier 2022, l'accès à la liste en sus était conditionné à l'obtention d'une ASMR I à III ou une ASMR IV sous certaines conditions. En effet, dans le cas d'une ASMR IV, le traitement devait présenter un intérêt de santé publique dans l'indication et n'avoir aucun comparateur cliniquement pertinent. Les dossiers ayant une ASMR IV et V pouvaient également être inscrits lorsque les comparateurs étaient référencés sur la liste en sus.

Ainsi, certaines indications n'ont pas eu accès à la liste en sus après leur évaluation par la CT. Par conséquent, elles étaient financées en intra-GHS, c'est-à-dire sur les fonds propres des établissements. Toutefois, le Ministère des Solidarités et de la Santé a octroyé un financement dérogatoire « à l'euro l'euro »<sup>3</sup> pour certaines immunothérapies dans des indications définies (64) :

---

<sup>2</sup> Seuls les avis directement liés à l'immunothérapie ont été retenus. A titre d'exemple pour l'association nivolumab et cabozantinib dans la prise en charge du carcinome à cellules rénales, deux avis ont été publiés. L'un par le laboratoire Bristol Myers Squibb détenteur de nivolumab et l'un par le laboratoire ISPEN détenteur de cabozantinib. Seul l'avis du dossier de Bristol Myers Squibb a été retenu dans le calcul.

<sup>3</sup> D'après l'arrêté du 28 août 2019, le financement « à l'euro l'euro » est une prise en charge dérogatoire de spécialités dans des indications spécifiques n'ayant pas obtenu l'accès à la liste en sus après leur évaluation par la Commission de la Transparence.

- Pembrolizumab dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après un échec d'une greffe de cellules souches autologues et d'un traitement par Brentuximab vedotin (BV) ou inéligible à une greffe et après un échec d'un traitement par BV ;
- Pembrolizumab dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Ces possibilités de financement dérogatoire ont été octroyées à titre exceptionnel.

Depuis janvier 2022, à la suite du décret du 9 décembre 2021, les ASMR IV sont éligibles à la liste en sus, sans les conditions citées auparavant (65).

### 8.3.2 Nombre et type d'immunothérapies disponibles au cours du temps

Comme le montre la Figure 5, le nombre d'accès dérogatoire est resté relativement stable jusqu'en 2018 mais a sensiblement augmenté dès lors. En effet, entre 2014 et 2018, le nombre d'ATU oscillait entre un et trois par an, puisqu'à cette période, seules les ATUc initiales (primo-indications) étaient autorisées. Depuis l'arrivée des ATU Ex en 2019, le nombre d'accès dérogatoires a augmenté. L'année 2022 marque une rupture avec un doublement du nombre d'accès dérogatoires, en majorité des AP post-AMM. La réforme de l'ATU Ex et celle de l'accès dérogatoire participent, ainsi, à une accélération de l'accès des patients aux immunothérapies.

En parallèle, le nombre d'indications nouvellement remboursées et disponibles sur la liste en sus a augmenté d'un à treize entre 2016 et juillet 2023 (Figure 5). Les années avec le moins d'immunothérapies remboursées sont 2018 et 2021. Dans ces deux cas, le faible nombre de remboursements peut s'expliquer par une non-éligibilité au remboursement d'une partie des accès dérogatoires débutés les années précédentes. Il semble, toutefois, y avoir une tendance à l'augmentation du nombre d'indications remboursées annuellement. En effet, les années

---

L'accès à ce financement est déterminé par les Ministères chargés de la santé et de la sécurité sociale. La prise en charge des spécialités dans les indications concernées à ce financement est effectuée :

- Pour partie à travers la délégation de crédits dont le montant est fixé annuellement ;
- Pour partie au travers d'un financement en sus des tarifs de prestations d'hospitalisation qui sera délégué en fonction de l'usage effectif de ces spécialités par l'établissement de santé.

2019, 2020, 2022 et 2023 sont celles avec le plus de nouveaux remboursements. Compte tenu de la tendance croissante du nombre d'accès dérogatoires ainsi que du nombre de développements en cours, il est attendu une augmentation du nombre d'indications remboursées et présentes sur la liste en sus dans les années à venir.

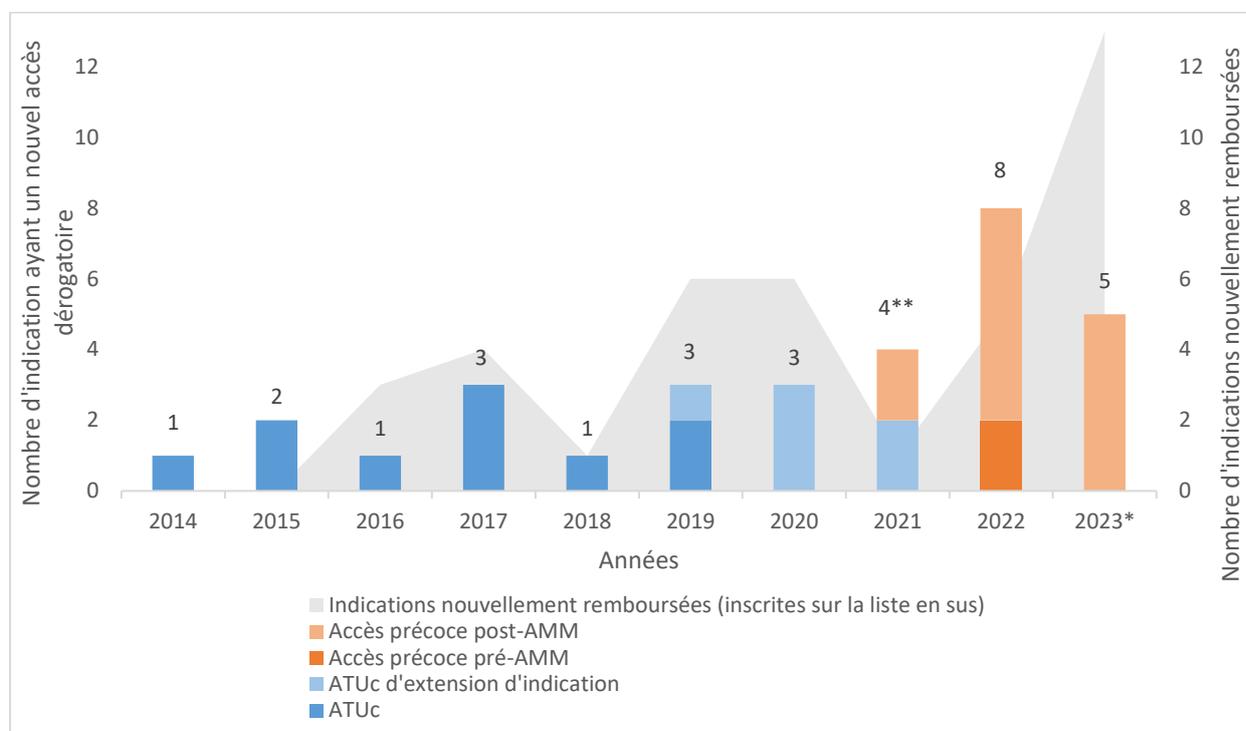


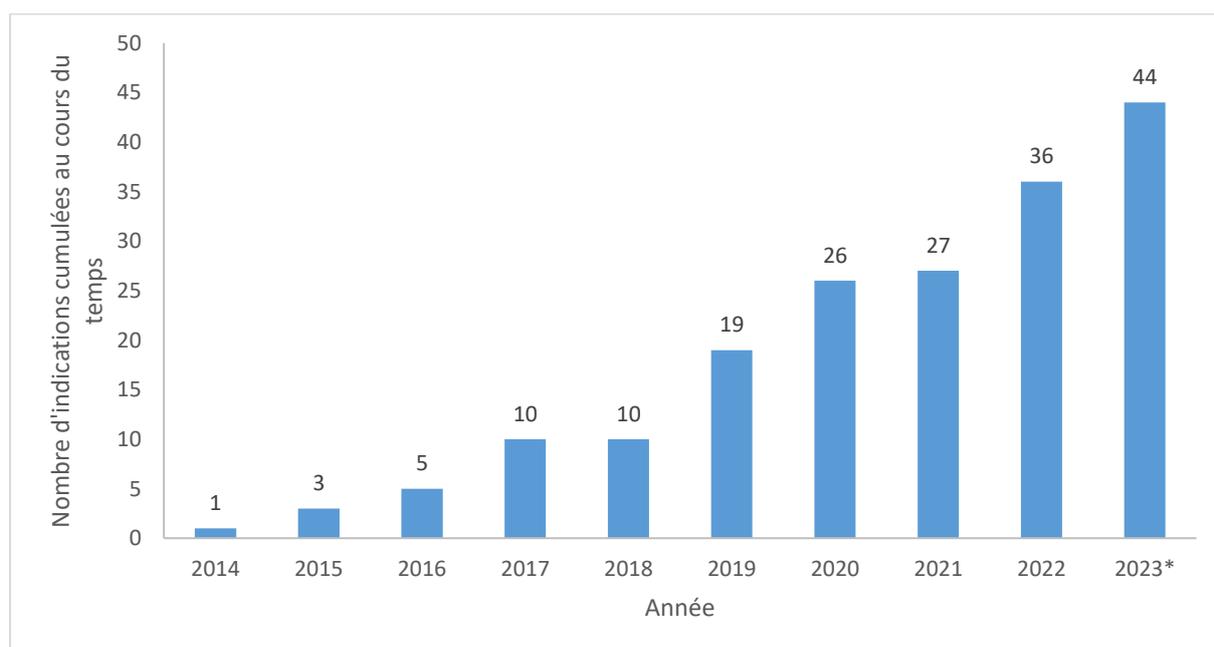
Figure 5 – Evolution du nombre d'accès dérogatoires et d'indications remboursées d'immunothérapies

\*L'année 2023 n'est pas étudiée sur son ensemble mais jusqu'au 4 juillet 2023

\*\*Il est comptabilisé une ATUc EI et un accès précoce post-AMM pour nivolumab dans la prise en charge du mésothéliome en raison d'un changement de statut en cours d'année

Le nombre d'indications disponibles cumulées en France, qu'il s'agisse d'un accès dérogatoire ou d'un remboursement en droit commun, est présenté dans la Figure 6.

Une forte croissance du nombre d'immunothérapies et d'indications disponibles est observée entre 2014 et 2023. En effet, seules deux immunothérapies de la classe des anti-PD1/PD-L1 étaient disponibles en ATU en 2014 et 2015 : nivolumab et pembrolizumab. Le nombre d'indications disponibles en accès dérogatoire ou remboursées a ensuite fortement augmenté évoluant de trois en 2015 à quarante-quatre en juillet 2023. Entre 2017 et 2018, le nombre d'indications disponibles est resté constant, même si les indications ont évolué. En effet, deux ATUc d'atezolizumab dans la prise en charge du carcinome urothélial ont été arrêtées en 2018 mais deux nouvelles indications ont été disponibles en ATUc (durvalumab dans le CBNPC) ou remboursées (nivolumab dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou).



*Figure 6 - Nombre d'indications d'immunothérapies en accès dérogatoire ou remboursées en France*

\*L'année 2023 n'est pas étudiée sur son ensemble mais jusqu'au 4 juillet 2023

En conclusion, la disponibilité des immunothérapies dans diverses indications a donc bouleversé la prise en charge des patients atteints de cancers avancés et ce dans de nombreux

cancers. Cette avancée majeure en oncologie a significativement amélioré le pronostic de ces patients, notamment en allongeant leur durée de vie et leur suivi, mais a aussi eu de nombreux autres impacts sur la perception du cancer ou le travail des professionnels de santé. La classe thérapeutique des anti-PD(L)1 comprend un nombre important d'indications disponibles en France, qu'il s'agisse d'un remboursement en droit commun ou en accès dérogatoires. Les évaluations de la HAS ainsi que les accès dérogatoires sont des sources de données intéressantes pour évaluer les bénéfices liés des traitements ainsi que les conséquences sur les organisations de soins. Ainsi, la classe des anti-PD(L)1 est particulièrement intéressante pour appréhender les données dont on dispose à travers les différentes évaluations réalisées par les autorités et dans le domaine public mais également d'identifier les données manquantes pour comprendre l'ensemble des effets que les immunothérapies ont sur la société, notamment à long terme. La partie suivante présentera les données disponibles et manquantes pour avoir une vision holistique des effets liés aux médicaments avec des exemples sur les immunothérapies.

## **8.4 DONNEES D'INTERET DANS L'ESTIMATION DES EFFETS DES MEDICAMENTS**

### **8.4.1 Données disponibles grâce aux accès dérogatoires, évaluations par la HAS et CEPS**

Les ATU et les AP sont des opportunités de mettre à disposition des traitements plus rapidement que le droit commun. Un suivi des patients en ATU et en AP doit être en réalisé pour suivre l'utilisation en vie réelle du médicament. Depuis la mise en place de l'AP, les données de suivi au travers le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) sont publiées en théorie annuellement dans un résumé du rapport de synthèse sur le site de la HAS. Celui-ci recueille entre autres les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation du médicament, les données d'efficacité du médicament mais également des données de qualité de vie et de sécurité.

A titre d'exemple, nivolumab en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (CPS $\geq$ ) 5 a obtenu une autorisation d'AP le 17 février 2022. Dans le résumé du rapport de synthèse du PUT-RD, sont disponibles, des données sur la période de recueil telles que, le

nombre de patients inclus, les caractéristiques générales des patients (sexe, âge, poids) et de leur maladie (localisation, stade, ECOG, traitements antérieurs) ainsi que des données de pharmacovigilance (66).

Ensuite, lors de l'évaluation des médicaments par la CT, la Commission donne certes un avis sur le SMR et l'ASMR utilisés pour le remboursement et la négociation du prix, mais elle détermine également la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, la quantité d'effet supplémentaire du traitement et la qualité de vie à partir des données d'essais cliniques fournis par les industriels. Les possibles impacts sur l'organisation des soins peuvent également être détaillés dans le cas où ceux-ci sont revendiqués par le laboratoire. Par ailleurs, la CT valide l'estimation de la taille de la population cible proposée par l'industriel. Cette population correspond à une estimation de la population éligible au traitement et non à la population effectivement traitée. La population est très variable selon les indications. A titre d'exemple, dans les dossiers de pembrolizumab, la taille de la population est de 245 patients dans le lymphome de Hodgkin et entre 17 600 et 20 600 dans le traitement de première ligne cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde en association à une chimiothérapie (67,68).

Les avis médico-économiques évalués par la CEESP permettent d'estimer les bénéfices cliniques et les coûts des traitements sur un horizon temporel dit de « vie entière » à partir des données des essais cliniques pivots fournis par les industriels. Les extrapolations des courbes de SSP et de SG permettent d'estimer les gains à long terme des traitements par rapport aux comparateurs. A titre d'exemple, d'après une analyse de 19 avis d'efficacité des ICI, disponibles sur le site de la HAS, la différence des taux de survie entre les ICI et leur comparateur le plus proche de la frontière d'efficacité à 60 mois a pu être conduite. La différence de taux de survie était comprise entre 2,5% et 31,3% (24). Les gains de survie les plus faibles se trouvent dans les indications CBPC et carcinome épidermoïde de la tête et du cou tandis que les gains les plus élevés concernent dans les indications mélanome métastatique.

Les avis CEESP sont également une source de données de qualité de vie, et plus particulièrement les utilités qui sont dérivées de la qualité de vie. Les utilités traduisent la préférence de la population à se trouver dans un état de santé. Les scores d'utilité varient entre 1 correspondant à un état de parfaite santé et 0 correspondant à l'état décès, voire des valeurs négatives en cas d'états pires que la mort. Les scores d'utilité sont généralement mesurés à partir des

questionnaires de préférence ou d'états de santé (tels que l'EQ-5D-3L ou l'EQ-5D-5L) administrés aux patients au cours de l'essai clinique. Des matrices permettent de transformer les résultats sur les états de santé en utilités, spécifiquement pour les patients français (69,70).

A partir des données citées ci-dessus, les analyses médico-économiques permettent de quantifier le montant qu'il est nécessaire d'allouer pour gagner une AVG ou un QALY. A titre d'exemple, parmi les 29 avis d'immunothérapies validés ou partiellement validés par la HAS, l'ICI était dominé dans 3 avis, c'est-à-dire qu'il ne se trouve pas sur la frontière d'efficience. Dans les autres avis, le RDCR moyen était compris entre 47 333 €/QALY pour pembrolizumab comparativement aux traitements standards dans le cancer colorectal et 248 568 €/QALY pour nivolumab en association à ipilimumab comparativement à pazopanib dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancés. Les immunothérapies présentes dans une même indication ont été comparées comme dans le dossier d'atezolizumab en deuxième ligne du CBNPC qui intégrait nivolumab dans son évaluation.

La plupart des informations disponibles sur les médicaments sont cependant issus des essais cliniques pivots déposés par les laboratoires, et de ce fait présentent un certain nombre de limites. Tout d'abord, le suivi des patients dans ces essais est généralement court, dans tous les cas inférieurs à un horizon vie entière pour l'ensemble des patients inclus. Si les avis d'efficience permettent d'estimer les bénéfices cliniques et les conséquences économiques à long terme, les résultats sont issus d'une extrapolation des données d'essais cliniques, correspondant à une population très sélectionnée et sont que très rarement réévalués avec des données en vie réelle. De plus, les évaluations des autorités présentent les résultats à l'échelle des patients (coût et QALY moyen par patient) et il n'existe pas d'analyse à l'échelle populationnelle.

Parallèlement, lorsqu'il s'agit de l'impact budgétaire des médicaments, les informations sont très macroscopiques ou masquées car confidentielles. En effet, nous possédons des données chiffrées sur les dépenses liées aux médicaments et plus spécifiquement ceux sur la liste en sus (1,2,71). Par exemple, si les immunothérapies sont annuellement citées par le CEPS dans son rapport d'activité depuis 2017 comme étant les principales spécialités impliquées dans les dépenses de la liste en sus nous ne disposons pas de données chiffrées sur le chiffre d'affaires réalisé (72). Jusqu'au rapport annuel d'activité de 2020, seuls nivolumab et pembrolizumab étaient mentionnés parmi les molécules représentant la plus grande part des dépenses. A partir

de 2021, atezolizumab et durvalumab ont été intégrées dans la liste. Aussi, cette année-là, les immunothérapies représentaient quatre des dix molécules participant à 60% de la dépense totale de la liste en sus. Une grande partie des débats sur la soutenabilité financière du système de santé porte sur le prix des molécules et les immunothérapies participent à accélérer le débat (73). Il est important de rappeler que les médicaments représentent 22,7% des dépenses de santé en 2021.

En conclusion, on observe que le processus d'accès au marché permet, grâce à la transparence des institutions impliquées, d'avoir accès à des informations sur les bénéfices cliniques à l'échelle des patients. Cependant, lorsqu'il s'agit d'impact financier/budgétaire, les informations sont plutôt rapportées à l'échelle d'une molécule ou de la classe thérapeutique et rarement par indication. En effet, bien que les AIB présentent l'impact budgétaire annuel sur un horizon temporel de 3 à 5 ans, les données sont masquées puisqu'elles sont couvertes par le secret industriel et sont donc confidentielles. Dans la partie suivante, les données manquantes pour une appréciation globale des effets des produits de santé et les sources de données disponibles pour y pallier seront présentées.

## 8.4.2 Données manquantes pour l'appréciation des effets à long terme d'un produit de santé pour le système de santé

### 8.4.2.1 Données cliniques et population traitée

Les évaluations de la HAS permettent de connaître les bénéfices cliniques des traitements à partir des essais cliniques, généralement de phase III. Les données portent sur des patients sélectionnés qui possèdent des caractéristiques particulières définies dans les critères d'inclusion. Par exemple, dans le cas des immunothérapies, les patients présentant certains types de métastases (notamment cérébrales) ou atteints de maladies auto-immunes étaient souvent non éligibles aux essais cliniques. Aussi, il n'est pas possible de connaître l'efficacité des traitements sur l'ensemble des populations traitées. De plus, au moment de l'évaluation pour l'accès au remboursement, le suivi disponible dans l'essai clinique est souvent court. Le suivi est suffisamment long pour démontrer l'efficacité du traitement mais ne permet pas d'étudier les effets à long terme du traitement. Par conséquent, nous n'avons pas de données d'efficacité sur l'ensemble de la population éligible au traitement ou à long terme.

Par ailleurs, peu d'informations sont publiées sur le nombre de patients traités par une molécule ou par indication. Aussi, il n'est pas possible de rapporter l'impact budgétaire des traitements au nombre de patients effectivement traités. A titre d'exemple, dans le cadre des immunothérapies, le nombre de patients traités par la classe thérapeutique a été publiée par l'INCa uniquement à partir de 2019. Au total, le nombre de patients traités par une immunothérapie de la classe des anti-PD(L)1 est passé de 36 315 en 2019 à 51 684 en 2020 et 62 633 en 2021 (11). Il n'y a pas de détail sur le nombre de patients traités par chacune des molécules et par indication. Ces informations sont toutefois pertinentes pour évaluer la dépense par patient liée à une molécule et potentiellement le bénéfice clinique rapportée à la population traitée.

Comme évoqué au préalable, les évaluations menées par la CEESP présentent les coûts et les QALY moyen par patient et non à l'échelle de la population traitée ou d'une classe thérapeutique. Or, dans des aires thérapeutiques telles que l'oncologie ou dans les pathologies chroniques ou les patients sont désormais traités par de multiples lignes de traitement, il semblerait pertinent d'avoir des informations par séquences de traitement ou par pathologie, comme la HAS prévoit de le faire pour le traitement du mélanome ou elle l'a fait dans la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, dans le cas des immunothérapies, certaines molécules possèdent la même indication et il semble pertinent de connaître les AVG ou QALYs obtenus grâce à la classe thérapeutique dans cette indication plus que pour chacune des molécules dans celle-ci.

#### *8.4.2.2 Données économiques*

Les évaluations réalisées par la CEESP permettent de connaître le RDCR. Les évaluations médico-économiques et d'impact budgétaire ne sont toutefois qu'exceptionnellement confirmées ou infirmées avec des données d'essais cliniques à plus long terme ou à partir de données de vie réelle.

En parallèle, le CEPS présente des rapports annuels sur les dépenses liées aux médicaments et ne présente pas l'impact financier des indications, classes thérapeutiques ou molécules.

D'un point de vue économique, nous n'avons pas de données relatives aux parcours de soins des patients et à leurs consommations associées. Or, un traitement peut être onéreux mais éviter des consommations de soins sur de nombreuses années ultérieures. Inversement, dans le cas des immunothérapies, l'efficacité du traitement a participé à un allongement de la durée de traitement et une amélioration de survie des patients permettant d'identifier des patients

long-survivants avec dans certaines indications une forme de chronicisation du cancer. Cet allongement de la prise en charge et de la survie peuvent être associés à des coûts supplémentaires mais également à des économies de certains postes de coûts. Par conséquent, pour comprendre l'impact économique des produits, il faut réfléchir au parcours et étudier les consommations de soins sur de nombreuses années. De plus, si l'on envisage des financements au parcours comme cela a pu être mis en place dans certaines pathologies telles que l'insuffisance rénale chronique (74), il sera primordial de quantifier les ressources sur l'ensemble du suivi des patients mais également de connaître les durées médianes de traitement et la proportion de patients long-répondeurs.

#### 8.4.2.3 Données sur les impacts organisationnels et sociétaux

Jusqu'à récemment, les autorités de santé en France, n'étudiaient pas les effets des médicaments sur la société au-delà des effets cliniques et médico-économiques. Or, dans les avis de la CT, les industriels peuvent revendiquer un impact sur l'organisation des soins. En décembre 2020, la HAS a publié un guide intitulé *cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé* dans lequel une définition de l'impact organisationnel (IO) est présentée (75). Ce dernier est considéré comme « *tout effet, conséquence, résultat ou répercussion produit par une technologie de santé sur les caractéristiques et le fonctionnement d'une organisation ou d'un ensemble d'organisations impliquées dans le parcours de soins ou de vie des usagers* ». Aussi, il est précisé les dimensions à explorer pour évaluer l'impact organisationnel, à savoir les impacts sur le processus de soins, sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins et ceux sur la société ou la collectivité. A travers ce document, la HAS met en avant son intérêt pour identifier et quantifier les impacts organisationnels liés aux technologies de santé. Toutefois, aucune évaluation d'IO n'a été publiée à ce jour sur le site de la HAS et aucun document ne détaille la manière de mettre en pratique la cartographie ou comment sera menée l'évaluation.

Une évaluation globale des conséquences liées aux produits de santé semble aujourd'hui primordiale pour organiser et financer le système de santé à long terme. L'estimation des impacts organisationnels prend tout son sens lors des évaluations à plus long terme notamment pour

des traitements comme les immunothérapies qui ont eu de multiples extensions d'indications et un nombre croissant de patients traités.

En 2017, un premier livre blanc portant sur les défis de l'immunothérapie en oncologie a été publié (76), à l'initiative du Cercle de Réflexion Immuno-Oncologie (CRIO) constitué de professionnels de santé, de représentants d'associations de patients et d'acteurs institutionnels. Le CRIO avait en effet initié une réflexion soumise à une concertation régionale afin de rendre publiques et accessibles les réflexions et propositions issues de ces travaux. Dans ce document, les auteurs mentionnaient trois grands défis : faire face aux conséquences sur l'organisation des soins à l'hôpital et en ville, faire évoluer les compétences et les connaissances et favoriser l'accès des patients aux traitements. Ces défis ont été soulevés alors que la cartographie de la HAS n'avait pas encore été publiée. Si les connaissances des acteurs sur les immunothérapies ont largement évolué depuis la publication du livre blanc et si le nombre d'indication d'immunothérapies est passé de 10 à 44 entre 2017 et mi-2023, les défis pour l'organisation des soins résonnent et restent d'actualité aujourd'hui.

#### 8.4.3 Sources de données disponibles pour réaliser des études complémentaires

Il existe d'autres sources de données en lien avec l'accès au marché des médicaments qui permettent d'obtenir des données complémentaires à celles présentées lors de l'évaluation par la HAS pour réaliser des évaluations à long terme.

Concernant les données directement en lien avec l'accès au marché des médicaments, on distingue trois sources.

La première source de données correspond aux essais cliniques, généralement multi-pays. En effet, le suivi des patients continue d'être réalisé dans les centres investigateurs après le remboursement du médicament et des articles comportant les bénéfices cliniques à plus long terme sont publiés au cours du temps.

La deuxième source de données à l'échelle française passe par les accès dérogatoires. En effet, grâce aux résumés des PUT-RD il est possible d'obtenir des informations complémentaires sur les caractéristiques des patients en vie réelle. Les données d'AP, comme celles des ATU auparavant, se rapportent à un nombre de patients limités avec un suivi de courte durée.

La dernière source correspond à la mise en place d'études observationnelles dites de « vie réelle » pour répondre aux demandes d'études post-inscription (EPI) émises par la CT ou aux demandes complémentaires post-inscription requises par la CEESP. Les EPI à la demande de la CT ont en général pour objectif de déterminer les conditions d'utilisation du médicament en pratique courante (caractéristiques des patients, posologie, règles d'arrêt, mésusage, etc.), d'évaluer son efficacité et sa tolérance afin de réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation des technologies de santé.

Les sources de données disponibles pour répondre aux demandes complémentaires de la HAS sont par exemple les cohortes prospectives, de registres ou des bases médico-administratives comprenant des remboursements de l'Assurance Maladie, le Système National des Données de Santé (SNDS). Le SNDS est composé du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), des données des hôpitaux et autres établissements de santé (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information - PMSI) et des données statistiques relatives aux causes de décès (BCMD). Le SNDS est l'une des bases médico-administratives les plus importantes au monde puisqu'elle comprend la quasi-totalité de la population française et permet un suivi exhaustif des consommations de soins (95–98). Ces données permettent de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques et économiques. Les résultats des demandes complémentaires sont envoyés par le laboratoire à la HAS mais, les rapports ne sont toutefois pas publiés hormis lorsque les industriels souhaitent communiquer les résultats lors de congrès ou dans des publications scientifiques.

Dans le cas des immunothérapies, des études de vie réelle ont souvent été mises en place pour confirmer les résultats des essais cliniques dans des populations non sélectionnées et obtenir des données de suivi à long terme. Les résultats sont partagés lors de congrès ou dans des articles scientifiques. Ces études (50,51,77–79) ont notamment permis dans le CBNPC chez les patients traités par nivolumab de :

- Décrire les caractéristiques des patients traités en France et connaître le nombre de patients ayant initié le traitement en ATUc ;
- Démontrer des bénéfices cliniques similaires à ceux observés dans les données à long terme des essais cliniques (taux de survie à 5 ans : 14,6% vs. 13,4%) ;

- Montrer que des patients atteints de maladies auto-immunes avaient été traités par nivolumab durant sa période d'ATUc et que le traitement apportait des bénéfices cliniques proches des patients sans maladie auto-immune ;
- Décrire les parcours des patients ainsi que leur consommation de soins et les coûts associés à long terme.

Ces études sont également l'occasion de recueillir des données de tolérance sur un plus grand nombre de patients et plus à long terme. Ces suivis permettent d'identifier des EI potentiellement rares ou apparaissant à plus long terme.

Des études prospectives peuvent avoir des objectifs similaires aux études du SNDS, toutefois, elles sont réalisées sur un nombre plus restreint de patients.

L'ensemble des typologies de sources citées dans ce paragraphe ont un intérêt avéré pour obtenir des informations confirmatoires et complémentaires sur les bénéfices cliniques et comprendre les parcours de soins des patients et à long terme. L'étude des consommations de soins et du parcours de soins des patients permettent de mieux répondre à des contraintes organisationnelles. Ces études sont très importantes et devraient être renforcées pour comprendre les effets à long terme des traitements sur le système de santé et l'organisation des soins. Ces données peuvent également permettre d'évaluer les bénéfices à l'échelle de la population traitée et pas uniquement à l'échelle d'un patient et/ou d'une indication donnée. Il s'agit d'une opportunité de mettre en perspective les dépenses réalisées dans une pathologie ou une classe thérapeutique en regard avec l'ensemble des bénéfices que le ou les produits apportent.

## 8.5 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Les essais cliniques sont primordiaux pour la mise sur le marché de nouveaux traitements. Toutefois, les essais cliniques lors de la demande de remboursement ne permettent pas d'avoir des données à long terme de l'efficacité des traitements ou en pratique courante d'utilisation. La HAS a mis en place des demandes de données complémentaires qui permettent d'évaluer l'efficacité à plus long terme mais aussi de mieux connaître le parcours de soins et l'impact des technologies de santé sur l'organisation des soins. Cependant, les données générées concernent généralement un seul produit dans une indication unique. Or dans le cas des immunothérapies, nous avons vu qu'il y a une forte augmentation du nombre d'indications avec une grande diversité de typologies de prise en charge et un nombre de patients variable. De plus, les données à long terme ne sont que rarement utilisées pour confirmer ou infirmer les évaluations des autorités de santé. Or, les immunothérapies ont un impact budgétaire important sur les dépenses de santé en France. Ainsi, des évaluations à long terme des conséquences de ces traitements semblent nécessaires afin de confirmer leurs bénéfices cliniques pour savoir si le financement de ces produits était pertinent. De plus, compte tenu de la multiplicité des indications dans lesquelles les immunothérapies sont disponibles, du nombre croissant de patients traités et des constats du livre blanc sur les conséquences organisationnelles liées à ces traitements publiés en 2017, une évaluation actualisée des impacts organisationnels à l'aide de la cartographie de la HAS est nécessaire pour comprendre les conséquences à long terme de cette classe thérapeutique. Cette classe thérapeutique semble être par conséquent un parfait cas d'usage pour estimer et évaluer les effets à long terme d'une classe thérapeutique en France.

Ce travail de thèse propose des typologies d'études innovantes pour évaluer les effets cliniques, économiques et organisationnel à long terme d'une classe thérapeutique en France. Les outils présentés dans la suite de ce travail de thèse sont appliqués aux immunothérapies, une classe thérapeutique qui a changé la prise en charge de nombreux cancers. Il se décompose en trois grandes parties :

- Estimer le **bénéfice clinique des immunothérapies à l'échelle populationnelle** entre 2014 et 2021. Cette analyse comprend une analyse rétrospective de l'apport des immunothérapies par rapport aux traitements de référence utilisés auparavant en matière

de décès évités, d'années de vie gagnées et d'années de vie gagnées en parfaite santé (QALY).

- **Identifier les impacts organisationnels** liés à la mise à disposition des immunothérapies en France. L'objectif est, à partir de la cartographie rédigée par la HAS, d'identifier les impacts organisationnels liés aux immunothérapies, les acteurs concernés, la période durant laquelle a lieu l'impact.
- **Quantifier les effets économiques et organisationnels** liés aux immunothérapies. Dans cette partie, l'évolution des consommations de soins et des coûts dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC traités par nivolumab sera réalisée. Une estimation de l'impact sur les services de soins de l'allongement de la durée de traitement et de la différence de fréquence d'administration par rapport aux traitements de référence utilisés auparavant. En parallèle, une estimation de l'évolution de la qualité de vie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou traités par nivolumab et de leurs aidants sera présentée.

## 9 CHAPITRE 2 : BENEFICES CLINIQUES DES IMMUNOTHERAPIES DANS LES CANCERS AVANCES

---

### 9.1 INTRODUCTION

Comme évoqué au préalable, six molécules d'immunothérapies de la classe des anti-PD(L)1 sont disponibles en 2023 dont cinq avant la fin de 2021 en France dans plus de 20 indications. Compte tenu du recul dont nous disposons désormais et de l'étendue de l'utilisation de ces médicaments, une évaluation du bénéfice clinique de cette nouvelle classe de médicaments a posteriori de leur mise sur le marché à l'échelle populationnelle semble pertinente.

En effet, l'efficacité des traitements peut être évaluée à différents moments de leur cycle de vie. En oncologie, les résultats des essais cliniques permettent d'obtenir des taux de survie à différents temps et de quantifier la différence d'efficacité en termes de survie globale ou de survie sans progression par rapport au comparateur à travers l'estimation du *hazard ratio* (HR) pour les données censurées. Ces résultats sont utilisés pour l'obtention de l'AMM mais également à l'échelle nationale pour l'accès au remboursement. Toutefois, les essais cliniques font l'objet d'un recul encore limité lors de l'évaluation par les autorités de santé, entraînant des données de SG et de SSP souvent immatures. Plus les stades évalués sont précoces, moins on observe d'évènements (décès ou progression), et plus le risque d'avoir des données immatures est élevé.

Les analyses médico-économiques soumises à la CEESP permettent en partie de pallier le suivi court, puisque les extrapolations de SSP et de SG sur un horizon temporel dit de « vie entière », donnent une estimation de l'efficacité à long terme du médicament évalué.

Pour les immunothérapies, des avis d'efficience (analyse médico-économique) sont très fréquemment disponibles lors de l'inscription d'une nouvelle indication, puisque les médicaments concernés répondaient aux critères d'éligibilité de la CEESP. Ces EME présentent cependant des limites : les résultats sont exprimés en coût et QALY moyens par patient traité. Elles ne permettent donc pas d'apprécier le bénéfice du nouveau médicament à l'échelle de la population. Par ailleurs, peu de laboratoires se voient demander une réévaluation et la fourniture de données à plus long terme pour ré-évaluer le bénéfice à long terme de ces médicaments. Enfin, à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde, il n'existe pas d'évaluation d'une pathologie qui

intégreraient l'ensemble des traitements disponibles et des séquences de traitements possibles.

Bien que des demandes de données complémentaires soient faites par les autorités pour pallier l'incertitude des données au moment de l'évaluation initiale d'un médicament, les études portent souvent sur une molécule dans une indication et ne permettent pas de comprendre les bénéfices globaux de la classe thérapeutique. L'ouverture des données de vie réelle en France, depuis la Loi de financement de 1998 ayant instauré le SNIIRAM, est une réelle opportunité d'estimer les bénéfices cliniques d'une classe thérapeutique à l'échelle de la population traitée. En effet, l'accès à ces bases permet de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques et économiques. Il est possible de connaître le nombre de patients atteints d'une pathologie, leurs caractéristiques socio-démographiques, les traitements de prise en charge de cette pathologie, la durée d'une prise en charge par un traitement et son efficacité mais aussi les autres consommations de soins, les parcours de soins et plus globalement les coûts de prise en charge. Les bases de données permettent de réaliser des études en vie réelle *a posteriori* du remboursement de la molécule ou au cours de sa période d'accès dérogatoire. Si ces études sont pertinentes, elles ne sont cependant pas obligatoires et, dans la réévaluation des traitements, aucune n'a été utilisée à notre connaissance pour réévaluer les bénéfices de la classe des anti-PD(L)1.

Enfin, quelques études se sont intéressées au bénéfice des molécules innovantes sur la baisse de la mortalité à l'échelle de la population en oncologie. Ces études montrent que les traitements anti-cancéreux (hormonothérapie, immunostimulants, interférons) ont participé à une baisse de 10 à 30% de la mortalité entre 1990 et 2011, avec en France une baisse estimée à 16% (80,81). Une étude plus récente, incluant les immunothérapies dans leurs premières indications (mélanome, CBNPC), a montré que la mortalité a baissé de 24% entre 2000 et 2016 dans les quinze cancers les plus fréquents aux Etats-Unis (82). Ces études sont cependant peu nombreuses, anciennes, réalisées dans plusieurs pays avec des processus de remboursement différents et ne s'intéressent pas à une classe thérapeutique spécifique. Par ailleurs, aucune étude n'a réitéré ces analyses depuis l'arrivée des immunothérapies dans de nombreuses indications. À ce jour, nous ne disposons donc que de très peu d'informations sur la baisse de

mortalité et l'efficacité dans la prolongation de la survie liées aux ICI. De plus, aucune étude ne présente les bénéfices exprimés en AVG et en QALY alors qu'il s'agit d'un complément d'information très pertinent pour comprendre la durée des bénéfices cliniques et intégrer la qualité de vie des patients.

L'objectif de ce premier travail était d'estimer les bénéfices cliniques apportés par les immunothérapies par rapport à leurs comparateurs dans les cancers avancés à l'échelle de la population traitée en France, depuis leur introduction jusqu'à fin 2021. Cette analyse est exprimée en nombre de décès évités (ou retardés) au 31 décembre 2021, d'années de vie gagnées et en QALYs gagnés. Ce travail permet de quantifier l'apport des immunothérapies à fin 2021 pour la population française. Les objectifs secondaires étaient d'estimer les bénéfices par ligne de traitement et la part liée aux accès dérogatoires (autorisation d'utilisation temporaire ou accès précoce).

## 9.2 METHODES

Ce travail a utilisé un modèle à cohortes dynamiques, afin de modéliser puis d'estimer les bénéfices cliniques de cohortes hypothétiques de patients initiant une immunothérapie par mois calendaire et leur devenir jusqu'à la date de point (31 décembre 2021). Les modèles à cohortes dynamiques permettent d'intégrer dans l'étude l'ensemble des nouvelles personnes répondant aux critères d'inclusions de l'étude depuis sa création jusqu'à la fin du suivi. Les données introduites dans le modèle ont été les suivantes :

- Les données d'efficacité des traitements, à savoir leur SSP et la SG issue des courbes de Kaplan-Meier (KM) des essais cliniques pivots. Afin de disposer d'un suivi le plus long possible, les courbes extrapolées dans le temps et validées par la CEESP ont été utilisées ;
- Le calcul des QALYs a utilisé les données d'utilité selon les états de santé issus de ces mêmes dossiers CEESP ;
- La date de mise à disposition des immunothérapies pour chaque indication, et leur durée de disponibilité ;
- Le nombre mensuel de patients nouvellement traités au cours du temps par les différentes indications d'immunothérapie.

L'ensemble des sources de données seront détaillées dans les paragraphes suivants.

### 9.2.1 Identification des immunothérapies et des indications d'intérêt

Dans le cadre de cette étude, nous avons identifié l'ensemble des immunothérapies disponibles en France entre 2014 et 2021 et leurs indications associées ayant :

- un accès dérogatoire de type ATUc ou AP ou remboursées pour le traitement d'un cancer avancé ou métastatique entre 2014 et 2021 et ;
- et un avis d'efficience publié sans réserve méthodologique majeure de la CEESP sur la partie modélisation.

En effet, la disponibilité des avis d'efficience était nécessaire pour disposer de courbes de KM extrapolées de SSP et d'SG à un horizon vie entière. L'absence de réserve majeure validait la recevabilité méthodologique du dossier. L'identification des dossiers d'intérêt a débuté par

une revue du site de la HAS. La présence de courbes de SSP et de SG extrapolées reposant sur les données d'un essai clinique associé et l'absence de réserve majeure ont été recherchées dans les avis d'efficience. Aussi, seuls les modèles de type aire sous la courbe ou semi-markoviens à trois états avec les données extrapolées de SSP et SG disponibles sur l'horizon temporel pouvaient être acceptés. Un dossier pouvait cependant être conservé s'il présentait une réserve méthodologique majeure sur la modélisation seulement si celle-ci n'avait pas d'incidence sur les courbes extrapolées (par exemple, la modélisation des effets indésirables). Si un avis d'efficience possédait une réserve méthodologique majeure sur la modélisation mais qu'une autre immunothérapie était disponible dans la même indication, les courbes de SSP et SG de l'autre immunothérapie étaient utilisées avec une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les deux immunothérapies. Enfin, si les courbes extrapolées étaient absente de l'avis d'efficience mais que le suivi de l'essai clinique était plus long que celui de la disponibilité du traitement en France, alors les courbes d'essais cliniques pouvaient être utilisées. Dans les avis de la CT correspondants, nous avons collecté l'intitulé de l'indication, l'éligibilité au remboursement et la présence d'un accès dérogatoire.

Les avis relatifs aux traitements en situation adjuvante ou néoadjuvante étaient pour leur part exclus, pour les raisons suivantes : ils sont plus récents ne permettant pas d'avoir le recul suffisant pour évaluer le bénéfice de survie globale de ces traitements à date, leurs modèles étaient généralement de type Markov et les avis ont généralement été invalidés (réserve méthodologique majeure) par la CEESP.

## 9.2.2 Données collectées

### 9.2.2.1 Caractéristiques, comparateurs, données d'efficacité et d'utilité

Dans les avis d'efficience, la première étape était d'identifier le comparateur utilisé dans le calcul du RDCR et considéré comme le plus coût-efficace, c'est-à-dire le plus proche sur la frontière d'efficience de l'analyse de référence (comme expliqué dans la partie 8.1.1). En effet, si dans les évaluations médico-économiques, l'ensemble des comparateurs du médicament d'intérêt sont intégrés dans l'analyse, la présente étude se concentre sur la comparaison de l'ICI à son comparateur le plus efficient dans l'indication. Une exception pouvait être réalisée si une immunothérapie était dominée par une autre immunothérapie dans la même indication.

Afin de ne prendre en compte que l'ensemble des gains liés aux immunothérapies, le comparateur de l'immunothérapie dominante était alors pris comme comparateur de l'immunothérapie dominée.

Après l'identification du comparateur, les informations collectées dans l'avis d'efficience publié par la CEESP pour l'immunothérapie et son comparateur étaient :

- La Dénomination Commune Internationale (DCI) ;
- L'indication ;
- Les courbes de KM extrapolées de SSP et de SG utilisées en analyse de référence ;
- Les taux de SSP et SG à des temps spécifiques ;
- Les valeurs d'utilité dans les états de santé SSP et survie post-progression (SPP).

Dans les avis de la Transparence, le SMR et l'ASMR étaient recueillis pour identifier l'éligibilité au remboursement du traitement et son inscription sur la liste en sus. La disponibilité en ATUc était également recherchée dans les avis de CT. Les décisions relatives aux autorisations d'accès précoce ont été étudiées pour identifier les molécules ayant été éligibles à un AP.

Après l'identification des avis de la HAS, une revue ciblée du Journal Officiel a été réalisée pour identifier les dates de disponibilité des ICI sur le marché, qu'il s'agisse des dates d'accès dérogatoire ou de remboursement.

#### *9.2.2.2 Population traitée*

Comme évoqué dans la partie 8.4.1, un paragraphe des avis de la CT concerne la population cible du traitement dans l'indication, qui représente le nombre de patients éligibles au traitement. Toutefois, ce nombre de patients ne préjuge pas de l'utilisation réelle de l'immunothérapie qui dépend des parts de marché partagées avec les autres traitements disponibles, à savoir la population rejointe. Nous disposons aussi du nombre de patients traités par une immunothérapie dans le cadre de son ATUc ou de son AP.

Une recherche dans la littérature a ainsi été effectuée pour identifier des publications mentionnant le nombre de patients nouvellement traités par une immunothérapie en France, qui aurait identifié ce nombre de patients incidents au sein de données de registres, cohortes en vraie

vie ou d'études réalisées à partir du PMSI. Une analyse non publiée du PMSI réalisée par la société HEVA et financée par le laboratoire Bristol Myers Squibb nous a permis d'obtenir le nombre de patients dans les indications sans publication ou mention publique disponibles. Pour identifier le nombre de patients, une recherche d'une hospitalisation a été réalisée avec les codes de la 10<sup>ème</sup> révision de classification internationale des maladies (CIM-10) des tumeurs pour lesquelles les immunothérapies sont disponibles en France. Les séjours doivent comporter le code d'Unités Communes de Dispensation (UCD) prises en charge en sus des immunothérapies d'intérêt. Pour s'assurer qu'il s'agissait de patients incidents n'ayant pas eu un traitement par immunothérapie auparavant, une recherche historique du code UCD chez ces patients était réalisée. Les codes UCD et CIM-10 sont présentés en annexes (Tableau A 1 et Tableau A 2). Les traitements reçus auparavant étaient recherchés afin de connaître la ligne de traitement et l'indication exacte pour laquelle le patient était traité.

Le nombre de patients nouvellement traités par an a été divisé par 12 pour l'exprimer en nombre de patients par mois ou par le nombre de mois depuis la disponibilité de l'ICI, si celle-ci était inférieure à un an. Lorsque le nombre de patients prévalents traités par une immunothérapie dans une indication était la seule donnée disponible dans une année n, la proportion de patients incidents de l'année n-1 parmi les patients prévalents de l'année n-1 a été rapportée au nombre de patients prévalents de l'année n. Lorsque nous disposions seulement du nombre total de patients incidents traités par une immunothérapie spécifique dans une tumeur sans distinction de l'indication, les flow-charts utilisés pour le calcul des populations cibles des avis de la CT ont été utilisés pour connaître la répartition de la molécule selon les indications de la tumeur. Les populations prévalentes et incidentes étaient considérées apparentées si la durée médiane de traitement par l'immunothérapie était inférieure à 6 mois et que nous ne disposions pas d'informations sur le nombre de patients incidents.

Lorsque le nombre de patients était tiré de données d'ATUc ou d'AP, le nombre de patients mentionnés sur la période d'accès dérogatoire ne correspondait pas nécessairement à une année complète ni une année calendaire. Le nombre de patients de la période a été divisé par le nombre de mois mentionné dans le rapport de l'accès dérogatoire permettant d'avoir un nombre de patients mensuel.

### 9.2.3 Digitalisation et modélisation

Un modèle à cohortes multiples (cohortes dynamiques, avec une nouvelle cohorte de patients nouvellement traités entrant dans le modèle chaque mois) a été utilisé pour représenter l'ensemble de la population ayant initié un traitement d'immunothérapie par mois, puis pour suivre leurs bénéfices tout au long de la période d'évaluation, jusqu'au 31 décembre 2021. Pour chaque indication, nous avons créé des cohortes mensuelles de patients ayant initié une immunothérapie au cours d'un mois donné. Ainsi, pour chaque cohorte, la période d'évaluation a été définie comme la période comprise entre la date d'initiation de l'immunothérapie (date index) et le 31 décembre 2021. Pour le premier mois de disponibilité, une correction a été appliquée selon la période de mise à disposition de l'immunothérapie. Ainsi, si la molécule était disponible :

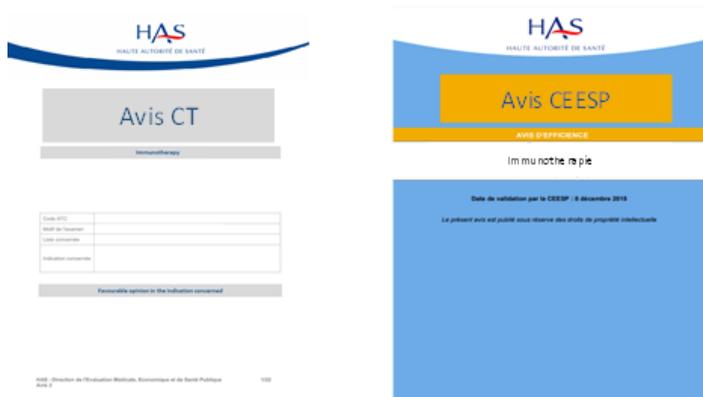
- entre la 1 et le 10, un mois complet était considéré ;
- entre le 11 et le 22 un demi-mois était considéré ;
- à partir du 23, l'arrivée du traitement était considérée le mois suivant.

Pour chaque cohorte mensuelle, le modèle s'apparente à un modèle de type aire sous courbe comprenant 3 états de santé (pré-progression, post-progression et décès). La proportion de patients se trouvant dans chaque état est issu des courbes de KM de SSP et de SG, relevées mensuellement. Pour ce faire, les courbes de SSP et SG des avis d'intérêt ont été digitalisées à l'aide du logiciel Engauge Digitizer® version 3.0 sur l'ensemble de l'horizon temporel puis l'ensemble des courbes ont été restructurées grâce au logiciel R® Studio version 4.0.0 grâce au package *ggplot*. L'échelle de temps utilisée dans les avis d'efficience a été harmonisée afin d'avoir des données mensuelles pour chacun d'entre eux. L'exactitude de la digitalisation et de la restructuration des courbes ont été validées en comparant les taux de SG et de SSP à certains temps avec ceux mentionnés dans les avis d'efficience aux mêmes temps.

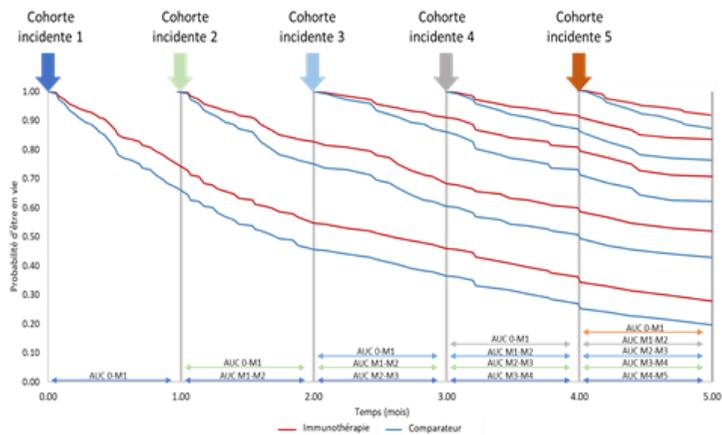
L'ensemble des données ont été reportées dans un fichier Excel. Les probabilités de SSP et de survie des ICI et des comparateurs sélectionnés ont été estimées mensuellement à partir des courbes extrapolées. Les différences de probabilité de SSP et de survie entre l'ICI et son comparateur ont été calculées mensuellement.

Une représentation de la méthode employée dans ce travail est présentée dans la Figure 7.

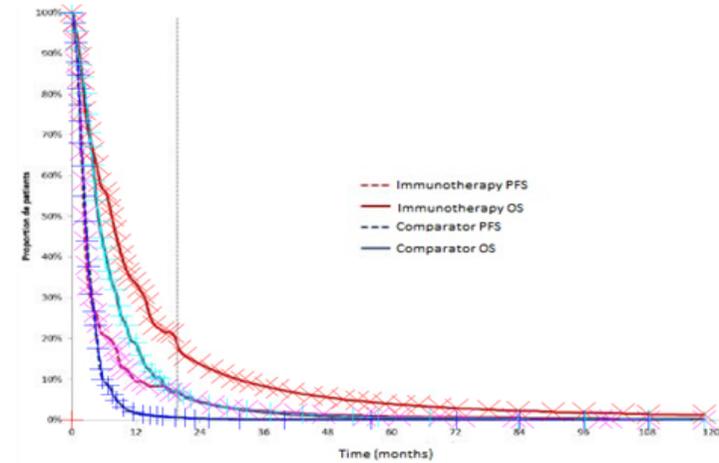
## Etape 1 : Sélection des immunothérapies et des indications



## Etape 4 : Création des cohortes incidentes (exemple pour la SG)



## Etape 2 : Digitalisation des courbes de SSP et SG (Engauge Digitizer®)



## Etape 3 : Reconstruction sur R®, validation and calculs

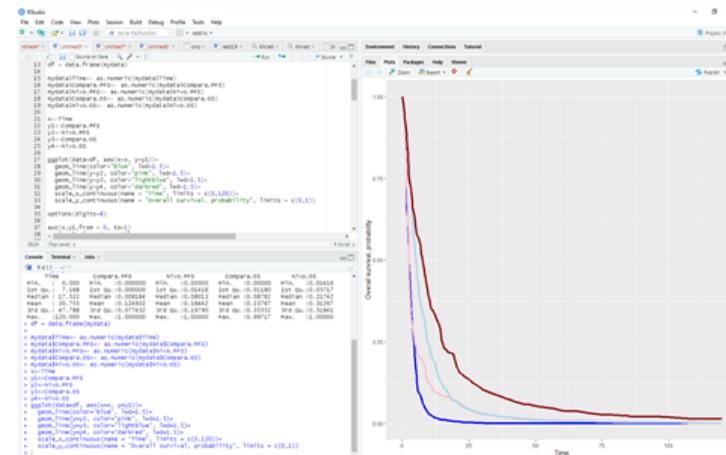


Figure 7 – Etapes pour la création du modèle

## 9.2.4 Analyse des données

### 9.2.4.1 Estimation du nombre de décès évités (ou retardés) jusqu'au 31 décembre 2021

Pour calculer le nombre de décès évités, nous avons utilisé le taux de survie des courbes extrapolées d'OS restructurées dans le logiciel R<sup>®</sup> pour l'immunothérapie évaluée et son comparateur. Pour chaque cohorte, nous avons retenu la différence de probabilité de survie entre les deux traitements au 31 décembre 2021, cette différence a été multipliée par le nombre de patients incidents de la cohorte. Le nombre total de décès évités sur la période est la somme de toutes les cohortes concernées.

Ainsi, les patients ayant intégré le modèle en janvier 2015 possèdent 84 mois de suivi *versus* deux mois pour ceux ayant intégré le modèle en novembre 2021.

Le nombre de décès évités a été présenté globalement, par localisation tumorale, par ligne de traitement et par molécule. Le nombre de décès évités a également été rapporté au nombre de patients ayant initié une ICI. La contribution des accès dérogatoires dans les décès évités a été calculée.

### 9.2.4.2 Estimation du nombre d'années de vie (AV) gagnées

Pour l'estimation des années de vie gagnées, la durée moyenne de survie restreinte (RMST) entre la date d'index et le 31 décembre 2021 a été calculée pour l'immunothérapie et le comparateur sélectionné pour chaque cohorte. La RMST est une mesure de la survie moyenne entre le moment 0 (date d'index) et une date de point spécifié (ici le 31 décembre 2021), et peut être estimée comme l'aire sous la courbe (AUC) de survie jusqu'à ce point. La fonction AUC divise la région sous les courbes (de SSP) en différents intervalles de temps (sur la durée choisie) et, calcule, à partir de la méthode des aires des trapèzes, le temps moyen passé dans l'état. Les calculs d'AUC ont été réalisés grâce à la fonction AUC du package *MESS* du logiciel R<sup>®</sup> (83).

Les AUC estimées sur les courbes de SG permettent de déterminer le temps moyen de survie des patients selon la durée de suivi des patients. Les AVG ont ensuite été obtenues en multipliant le nombre de patients incidents de chaque cohorte par la différence de RMST entre

l'immunothérapie et son comparateur pour la cohorte considérée. Le nombre total d'AVG sur la période est la somme de toutes les cohortes.

Le nombre d'AVG est présenté globalement, par localisation tumorale, par ligne de traitement et par molécule. La part des accès dérogatoires dans les gains d'AVG a également été calculée.

#### *9.2.4.3 Estimation du nombre de QALYs gagnés*

Pour l'estimation des QALYs, le RMST reposant sur la courbe de SSP a été estimé entre la date d'index et le 31 décembre 2021, pour l'immunothérapie et le comparateur sélectionné par cohorte. Pour chaque cohorte, le temps passé dans l'état sans progression a été obtenu comme la différence de RMST reposant sur les courbes de SSP entre l'immunothérapie et son comparateur. Les AUC des SSP permettent de connaître le temps moyen passé dans l'état « survie sans progression ». De même, le temps passé dans l'état « progression » a été calculé comme la différence de RMST entre la SSP et la SG, à partir de l'AUC. La différence d'AUC de SSP de l'immunothérapie et son comparateur a été calculée. Ces différences ont été respectivement multipliées par les scores d'utilité spécifiques à l'état de santé et au traitement considéré, afin d'obtenir la QALY moyenne gagnée par patient.

Ce nombre de QALY a ensuite été multiplié par le nombre de patients incidents de la cohorte.

Le nombre de QALY est présenté globalement, par localisation tumorale, par ligne de traitement et par molécule. La part des accès dérogatoires dans les gains de QALY a également été calculée. La part des accès dérogatoires dans les gains de QALY a également été calculée.

### **9.2.5 Analyses de sensibilité**

#### *9.2.5.1 Analyse des décès évités*

Compte tenu de l'incertitude associée à certains paramètres, des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées afin de tester la robustesse des résultats lors de la variation de ces paramètres. Ainsi, pour l'analyse sur les décès évités, quatre analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier la durée de disponibilité des ICI, les taux de survie ainsi que la taille de la population initiant une ICI.

Les analyses de sensibilité sont les suivantes :

- Durée de disponibilité des ICI : non-prise en compte de la durée d'accès dérogatoire (ATU ou AP) ;
- Survie globale :
  - o Variation des taux de survie de plus ou moins 0,5% en sens opposé entre l'ICI et le comparateur pour chaque mois ;
  - o Variation des taux de survie de plus ou moins 1% en sens opposé entre l'ICI et le comparateur pour chaque mois ;
- Taille de la population : variation de plus ou moins 5% de la population.

Ces pourcentages ont été choisis de manière arbitraire, en l'absence de source de variabilité sur ces données.

#### *9.2.5.2 Analyse des années de vie gagnées*

Quatre analyses de sensibilité ont été réalisées afin de faire varier la durée de disponibilité, la différence de durée de survie (AUC) entre l'ICI et le comparateur, et la population initiant une ICI.

Les analyses de sensibilité sont les suivantes :

- Durée de disponibilité des ICI : non-prise en compte de la durée d'accès dérogatoire (ATU ou AP) ;
- Durée de survie :
  - o Variation de la différence d'AUC de 5% ;
  - o Variation de la différence d'AUC de 10% ;
- Taille de la population : variation de plus ou moins 5% de la population.

#### *9.2.5.3 Analyse des QALYs gagnés*

Six analyses de sensibilité ont été réalisées afin de faire varier la durée de disponibilité, la différence de durée de survie et de survie sans progression entre l'ICI et le comparateur, la population initiant une ICI et les valeurs d'utilité.

Les analyses de sensibilité sont les suivantes :

- Durée de disponibilité des ICI : non-prise en compte de la durée d'accès dérogatoire (ATU ou AP) ;
- Durée de survie et survie sans progression :
  - o Absence de différence de SSP ;
  - o Variation de la différence d'AUC de 5% ;
  - o Variation de la différence d'AUC de 10% ;
- Taille de la population : variation de plus ou moins 5% de la population ;
- Valeurs d'utilité : variation des valeurs d'utilité en utilisant les bornes inférieures et supérieures présentées dans l'avis d'efficacité. Une variation de 5% a été appliquée en l'absence de bornes de valeurs d'utilité.

## 9.3 RESULTATS

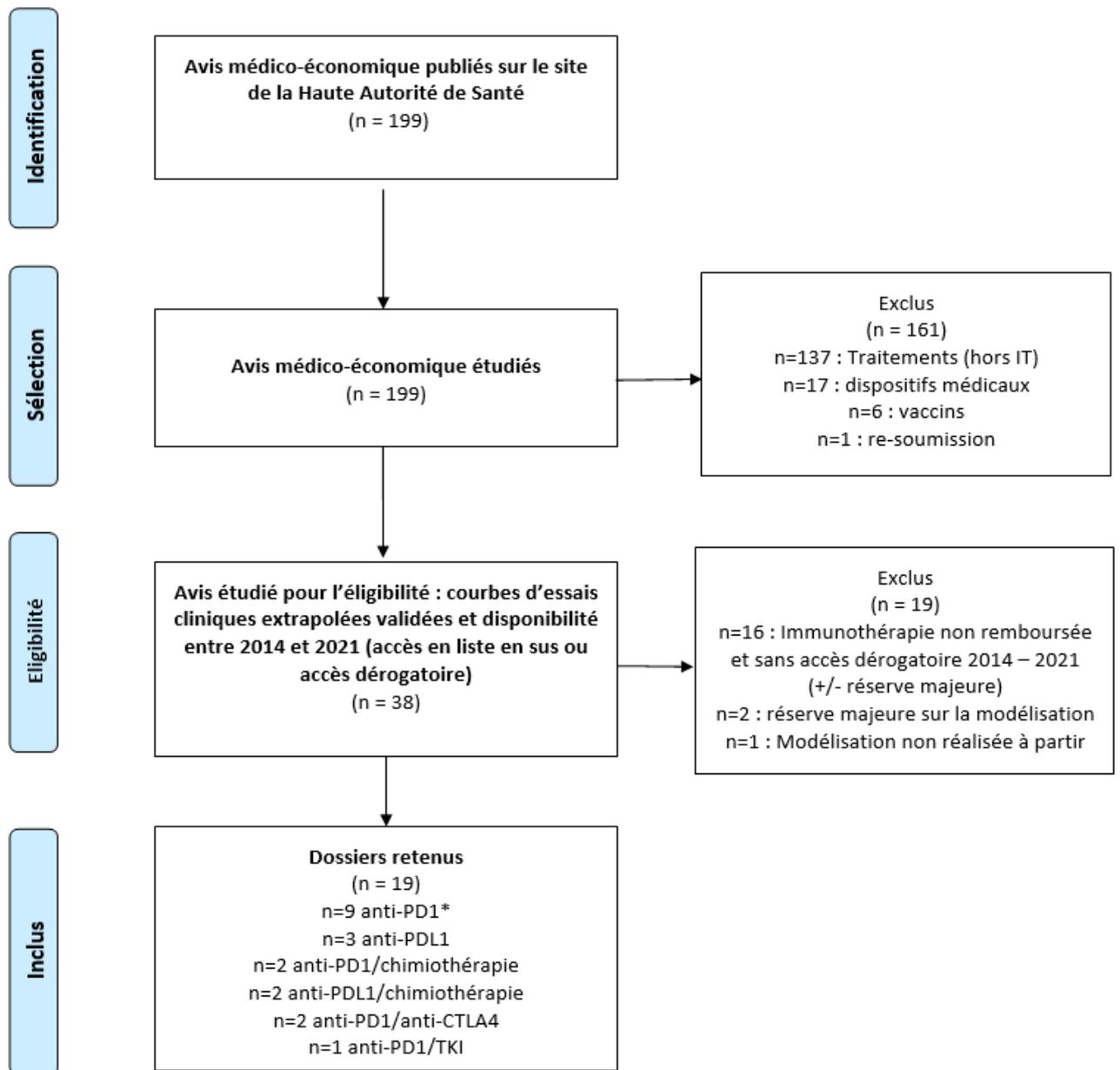
### 9.3.1 Identification des immunothérapies et des indications d'intérêt

Au total, 199 avis d'efficience ont été publiés sur le site de la HAS entre 2014 et 2022. Parmi eux, 161 ont été exclus puisqu'il s'agissait de dispositifs médicaux (n=17), de vaccins (n=6), de médicaments n'étant pas des immunothérapies (n=137) ou d'un dossier d'immunothérapie qui a été resoumis après mise à jour des informations. Ainsi, 38 avis d'immunothérapie ont été étudiés pour identifier s'ils possédaient des courbes de SSP et de SG extrapolées disponibles et validées et si ces traitements avaient été remboursés ou en accès dérogatoire (ATUc, ATU d'extension d'indication ou AP) entre 2014 et 2021. Parmi les 38 avis étudiés, 19 ont été exclus car le traitement n'avait pas été remboursé ni rendu disponible en accès dérogatoire entre 2014 et 2021 et avait potentiellement des réserves majeures sur la modélisation (n=16), avait des courbes extrapolées non validées par la HAS (n=2) ou l'extrapolation n'avait pas été réalisée à partir des données de l'essai clinique (n=1).

Finalement, 19 dossiers ont été retenus correspondant à 21 indications d'immunothérapie. En effet, le dossier relatif à pembrolizumab dans le traitement du CBNPC exprimant le PD-L1  $\geq 50\%$  en monothérapie contenait deux indications de remboursement en fonction de l'histologie de la tumeur (*i.e.* épidermoïde et non épidermoïde). Le dossier relatif à nivolumab dans le traitement du mélanome avancé contenait les informations relatives à nivolumab en monothérapie mais également l'association nivolumab et ipilimumab.

Deux exceptions ont été réalisées par rapport aux règles de sélection. Dans le cas de pembrolizumab dans le traitement du mélanome avancé, l'avis d'efficience comprenait une réserve méthodologique majeure sur la modélisation, entraînant des données d'efficacité extrapolées non exploitables. Cependant, nivolumab en monothérapie est disponible dans la même indication et possède un avis d'efficience validé par la CEESP. Par conséquent, les KM extrapolées de SSP et SG ont été utilisées avec une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre nivolumab et pembrolizumab. L'autre exception concerne l'association pembrolizumab et axitinib. Une réserve majeure était présente dans la partie modélisation. Toutefois, cette réserve portait sur la méthode de sélection des effets indésirables modélisés. Ce dossier a été conservé en l'absence de conséquences de cette réserve sur les résultats de ce projet.

Le diagramme de sélection des dossiers est présenté dans la Figure 8.



\* 1 dossier comportait deux indications et 1 dossier comportait deux immunothérapies. Au total, 21 indications d'immunothérapie ont été retenues.

Figure 8 - Diagramme de sélection des dossiers d'intérêt

Les 21 indications d'immunothérapie en monothérapie ou en association sélectionnées étaient relatives au CBNPC (n=9), mélanome (n=3), carcinome à cellules rénales (CCR, n=3), carcinome de la tête et du cou (n=2), carcinome hépatocellulaire (CHC, n=1), carcinome urothélial (CU, n=1), CBPC (n=1), et au mésothéliome (n=1). Les immunothérapies étaient indiquées en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de cancer avancé ou métastatique dans 61,9% des cas (n=13), en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans 28,6% des cas (n=6) et en maintenance dans de 9,5% des cas (n=2). Les immunothérapies les plus représentées étaient nivolumab et pembrolizumab en monothérapie ou en association puisqu'elles avaient chacune 8 indications au remboursement. Les deux molécules possédaient 5 indications en monothérapie et 3 en association avec une chimiothérapie, une autre classe d'immunothérapie ou une thérapie ciblée. Les autres immunothérapies retenues dans l'échantillon représentaient 3 indications pour atezolizumab et 1 indication pour avélumab et durvalumab. Les comparateurs les plus proches sur la frontière d'efficience étaient des chimiothérapies (n=15), des thérapies ciblées (n=4) ou un placebo (n=2). Un accès dérogatoire était disponible pour 9 des indications d'immunothérapie (42,9%). Il s'agissait d'une ATUc, ATU EX ou d'un AP. La première ICI de l'échantillon disponible en accès dérogatoire a été pembrolizumab dans le mélanome suivi de nivolumab dans la même indication. Toutefois, nivolumab fut la première ICI remboursée et financée grâce à l'inscription sur la liste en sus en janvier 2017.

L'ensemble des caractéristiques des immunothérapies sélectionnées sont présentées dans le Tableau 3. Ce tableau présente l'indication, le comparateur utilisé pour l'étude (le plus coût-efficace), la date d'accès dérogatoire et de remboursement si applicable ainsi que les valeurs d'utilité des états SSP et SPP utilisées en analyse de référence. Les valeurs d'utilité utilisées en analyses en scénario sont présentées en annexes (Tableau A 3).

Deux exceptions ont été réalisées dans le traitement des données. La première concerne pembrolizumab dans la prise en charge du mélanome (évoquée précédemment). La deuxième concerne avélumab dans la prise en charge du carcinome urothélial, les courbes de survie extrapolées étaient absentes de l'avis d'efficience. Par conséquent, compte tenu du temps de disponibilité d'avélumab (18 mois) dans cette indication pour notre étude, nous avons utilisées les courbes de survie issues de la publication des résultats de l'essai clinique qui présentait un suivi médian de 19 mois (84).

Tableau 3 - Description des immunothérapies et des indications sélectionnées

Tumeur	Indication	Immunothérapie	Comparateur le plus proche sur la frontière d'efficience	Date d'accès dérogatoire	Date de remboursement	Valeurs d'utilité utilisées dans les avis	
						SSP	SPP
<b>Cancer épidermoïde de la T&amp;C</b>	2 <sup>ème</sup> ligne (85,86)	Nivolumab	Traitements standards	N.A	Juin 2018 (04.06.2018)	0,743	0,628
	1 <sup>ère</sup> ligne (87,88)	Pembrolizumab	Sels de platine + 5-FU + cétuximab	N.A	Novembre 2020 (30.10.2020)	0,764	0,676
<b>CBNPC</b>	2 <sup>ème</sup> ligne épidermoïde a/m (89,90)	Nivolumab	Docétaxel	Mi-Mai 2015 (18.05.2015)	Janvier 2017 (27.12.2016)	0,723	0,530
	2 <sup>ème</sup> ligne non épidermoïde a/m (91,92)	Nivolumab	Docétaxel	Juin 2015 (03.06.2015)	Mars 2017 (04.03.2017)	0,743	0,659
	2 <sup>ème</sup> ligne m (93,94)	Pembrolizumab	Docétaxel	N.A	Mi-Mai 2017 (11.05.2017)	0,737	0,628
	2 <sup>ème</sup> ligne m (95,96)	Atezolizumab	Docétaxel	N.A	Mi-Février 2019 (20.02.2019)	0,7043	0,550
	1 <sup>ère</sup> ligne épidermoïde m (PD-L1 ≥50%) (97,98)	Pembrolizumab	Chimiothérapie à base de sels de platine	N.A	Décembre 2017 (06.12.2017)	0,760	0,641
	1 <sup>ère</sup> ligne non épidermoïde m (PD-L1 ≥50%) (97,98)	Pembrolizumab	Bevacizumab + paclitaxel	N.A	Décembre 2017 (06.12.2017)	0,760	0,641
	1 <sup>ère</sup> ligne non épidermoïde m (99,100)	Pembrolizumab (+chimiothérapie)	Sels de platine + gemcitabine/vinorelbine	N.A	Mi-Novembre 2019 (22.11.2020)	0,726	0,644
	1 <sup>ère</sup> ligne épidermoïde m (101,102)	Pembrolizumab (+chimiothérapie)	Sels de platine + paclitaxel	N.A	Juin 2020 (05.06.2020)	0,741	0,618
	1 <sup>ère</sup> ligne maintenance localement a (103,104)	Durvalumab	Placebo	Avril 2018 (26.03.2018)	Mai 2020 (23.04.2020)	0,795	0,751
<b>mCBPC</b>	1 <sup>ère</sup> ligne (105,106)	Atezolizumab (+chimiothérapie)	Sels de platine + etoposide	Mai 2019 (06.05.2019)	Mid-June 2022 (20.06.2022)	0,7291	0,7118

Tumeur	Indication	Immunothérapie	Comparateur le plus proche sur la frontière d'efficience	Date d'accès dérogatoire	Date de remboursement	Valeurs d'utilité utilisées dans les avis	
						SSP	SPP
mCCR	2 <sup>ème</sup> ligne (107,108)	Nivolumab	Sorafenib	N.A	Janvier 2017 (27.12.2016)	0,824	0,744
	1 <sup>ère</sup> ligne (109,110)	Nivolumab (+ ipi- limumab)	Pazopanib	N.A	Mars 2020 (03.03.2020)	0,749	0,687
	1 <sup>ère</sup> ligne (111,112)	Pembrolizumab (+ axitinib)	Pazopanib	N.A	Juin 2020 (05.06.2020)	0,7846	0,7529
mCHC	1 <sup>ère</sup> ligne (113,114)	Atezolizumab (+bevacizumab)	Sorafenib	Mi-Juillet 2020 (20.07.2020)	Octobre 2021 (30.09.2021)	0,8933	0,8634
mCU	1 <sup>ère</sup> ligne maintenance (115,116)	Avélumab	Placebo	Juillet 2020 (03.07.2020)	Mi-Septembre 2022 (19.09.2022)	0,894	0,840
mMéla- nome	1 <sup>ère</sup> ligne (117,118)	Nivolumab	Fotemustine	Janvier 2015 (01.05.2015)	Janvier 2017 (27.12.2016)	0,823	0,729
	1 <sup>ère</sup> ligne (119,118)	Nivolumab (+ipi- limumab)	Fotemustine	N.A	Mai 2019 (30.04.2019)	0,823	0,729
	1 <sup>ère</sup> ligne (118,120,121)	Pembrolizumab	Fotemustine	Mi-Septembre 2014 (12.09.2014)	Janvier 2017 (10.01.2017)	0,810	0,680
mMés- the- liome	1 <sup>ère</sup> ligne (122,123)	Nivolumab (+ipi- limumab)	Chimiothérapie	Avril 2021 (06.04.2021)	Février 2022 (10.02.2022)	0,716	0,580

a: Avancé; CBNPC: Cancer bronchique non à petites cellules; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CCR : carcinome à cellules rénales; CHC: carcinome hépatocellulaire ; CU : carcinome urothélial ; m: Métastatique; T&C : tête et cou

### 9.3.2 Taille des populations traitées par une immunothérapie

Peu de publications ont été identifiées dans la revue de la littérature. Certains rapports d'ATUc ou d'AP présentés dans les avis CT rapportaient des tailles de populations traitées (113,115). En parallèle, nous avons identifié un rapport de l'INCa, une publication de l'Observatoire du Médicament et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) et un article scientifique (124–126). Les autres données sont issues de l'étude PMSI présentée en méthode. Le nombre annuel de patients, les sources et les hypothèses sont présentés en annexes (Tableau A 4).

Au total, 132 924 patients ont initié une immunothérapie entre 2014 et 2021 dans le cadre d'un accès dérogatoire (hors ATU nominative) ou d'un remboursement via la liste en sus. On observe que le nombre de patients initiant chaque mois une immunothérapie a augmenté au cours du temps passant de 18 en septembre 2014 à 2600 en décembre 2021. Au total, le nombre de nouveaux patients traités par immunothérapie est passé de 142 en 2014 à 4 655 en 2015 avant de connaître une hausse continue pour atteindre 29 931 en 2020 et 31 123 en 2021. Parmi les 132 924 patients, 24 562 (18,5%) ont initié une IT grâce à un accès dérogatoire.

La majorité des patients (66,5%) ont initié une immunothérapie pour le traitement d'un CBNPC. Le traitement du mélanome concerne 12,3% des patients. Les autres tumeurs représentent moins de 10% des patients initiant une IT avec 8,7% pour le CCR, 6,6% pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, 4% pour le CBPC, 1,2% pour le CHC, 0,6% pour le CU et 0,2% pour le mésothéliome. Le nombre de patients initiant une IT par tumeur au cours du temps est représenté dans la Figure 9. Le nombre de patients initiant une ICI a augmenté dans le CBNPC et le CCR mais est resté stable dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le CHC, le CU et le mésothéliome. Dans le cas du CBPC et du mélanome, le nombre de patients semble augmenter dans un premier temps avant de légèrement décroître.

La répartition du nombre de patients incidents par ligne de traitement et par molécule est représentée dans la Figure 10 et la Figure 11. Le nombre de patients initiant une immunothérapie en deuxième ligne et plus était croissant et majoritaire de juin 2015 à novembre 2019 avant de diminuer et de laisser les initiations en 1<sup>ère</sup> ligne majoritaires. Depuis décembre 2019, les initiations en 1<sup>ère</sup> ligne n'ont fait que croître. La prise en charge en 2<sup>ème</sup> ligne et plus de traitement représente la majorité des patients (50,8%) sur le suivi. Nivolumab et pembrolizumab sont les ICIs les plus initiées, sur cette période, représentant 51,5% et 35,8% des

patients respectivement. De la même manière, nivolumab a été le plus large contributeur jusqu'à fin 2019 puis pembrolizumab est devenu le plus large contributeur dans les initiations d'ICI.

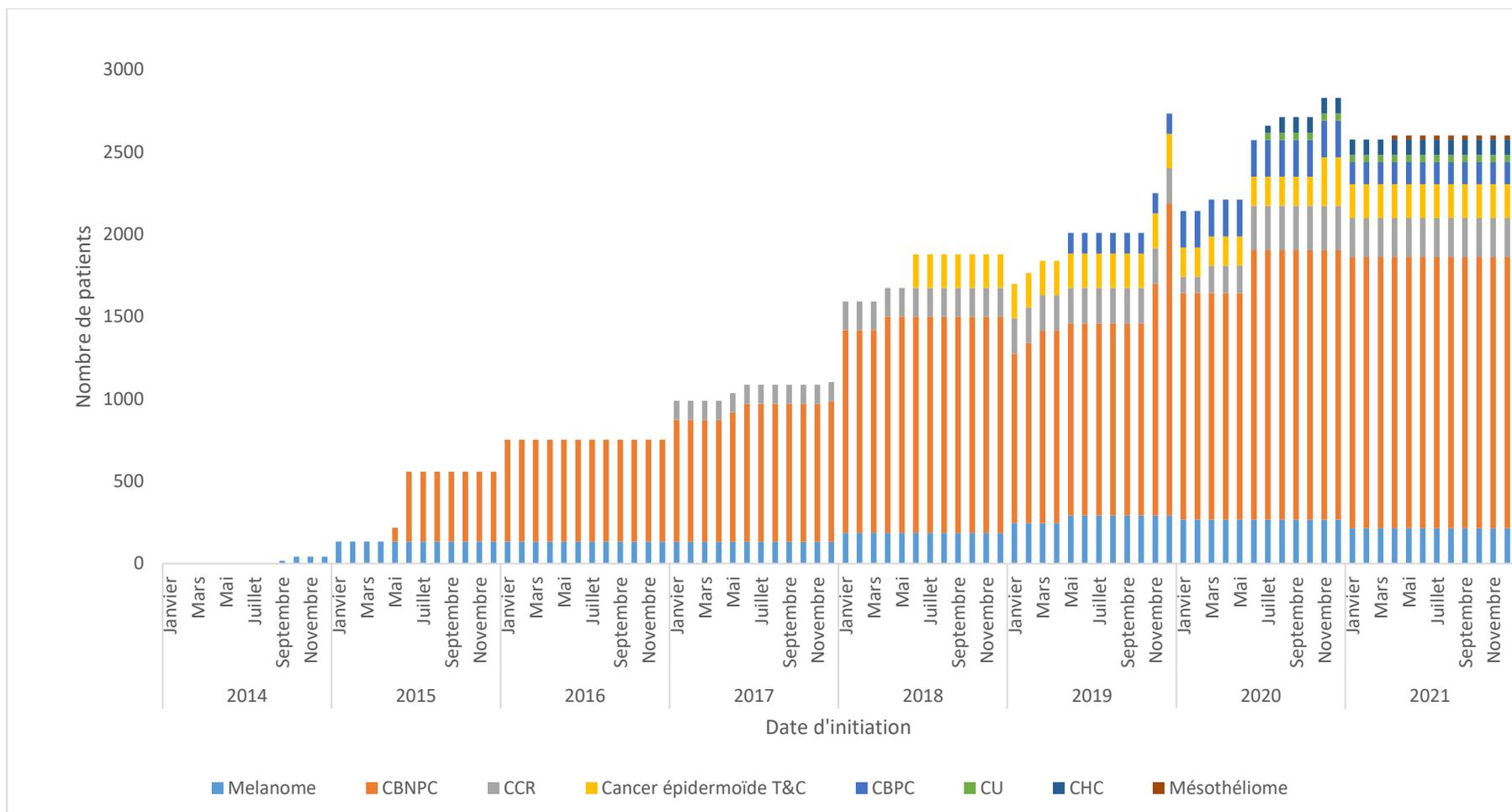


Figure 9 - Evolution du nombre de patients initiant une immunothérapie par tumeur au cours du temps

CCR : carcinome à cellules rénales ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; CU : carcinome urothélial ; T&C : tête et cou

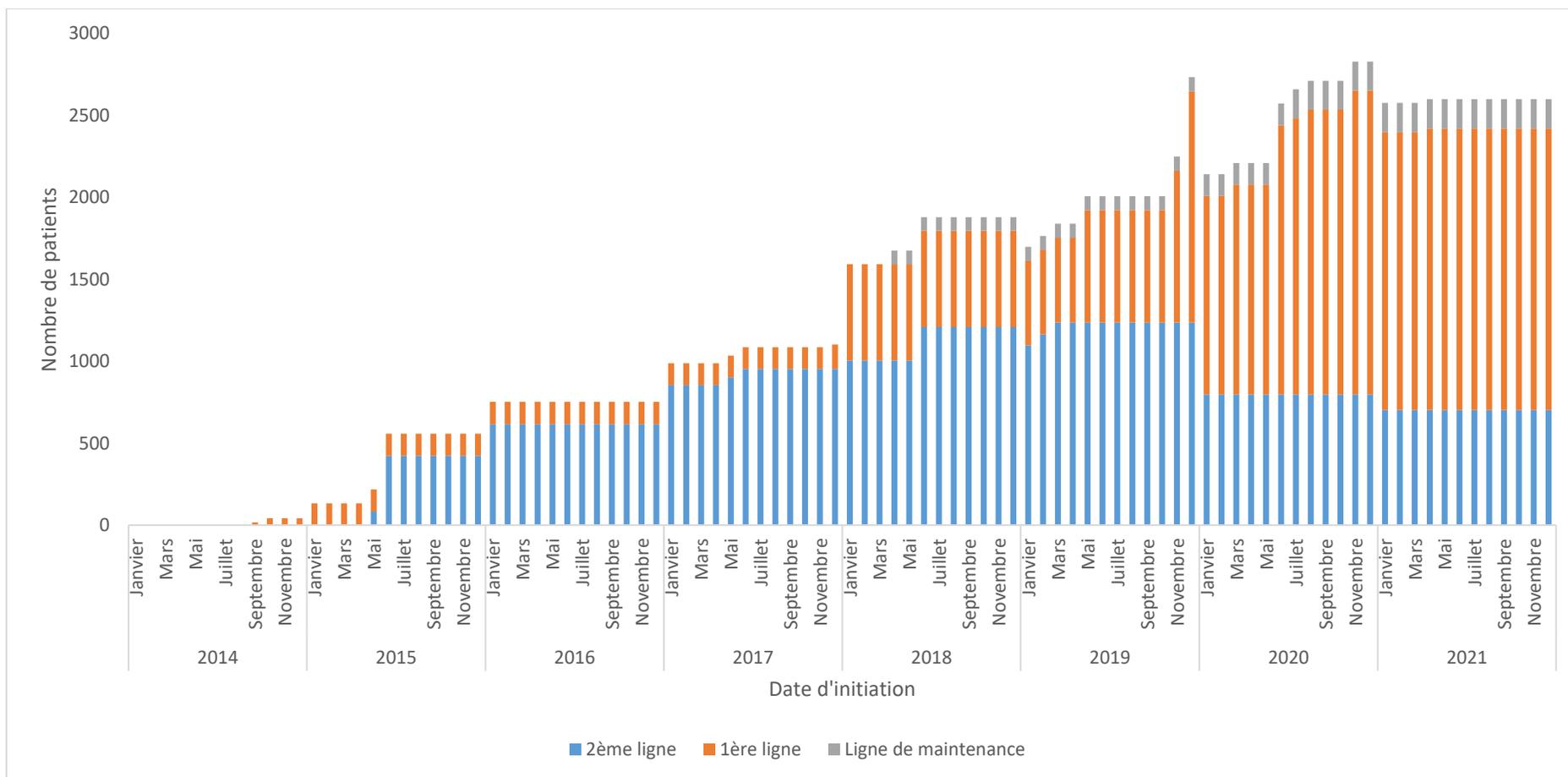


Figure 10 - Nombre de patients initiant une immunothérapie par ligne de traitement par mois

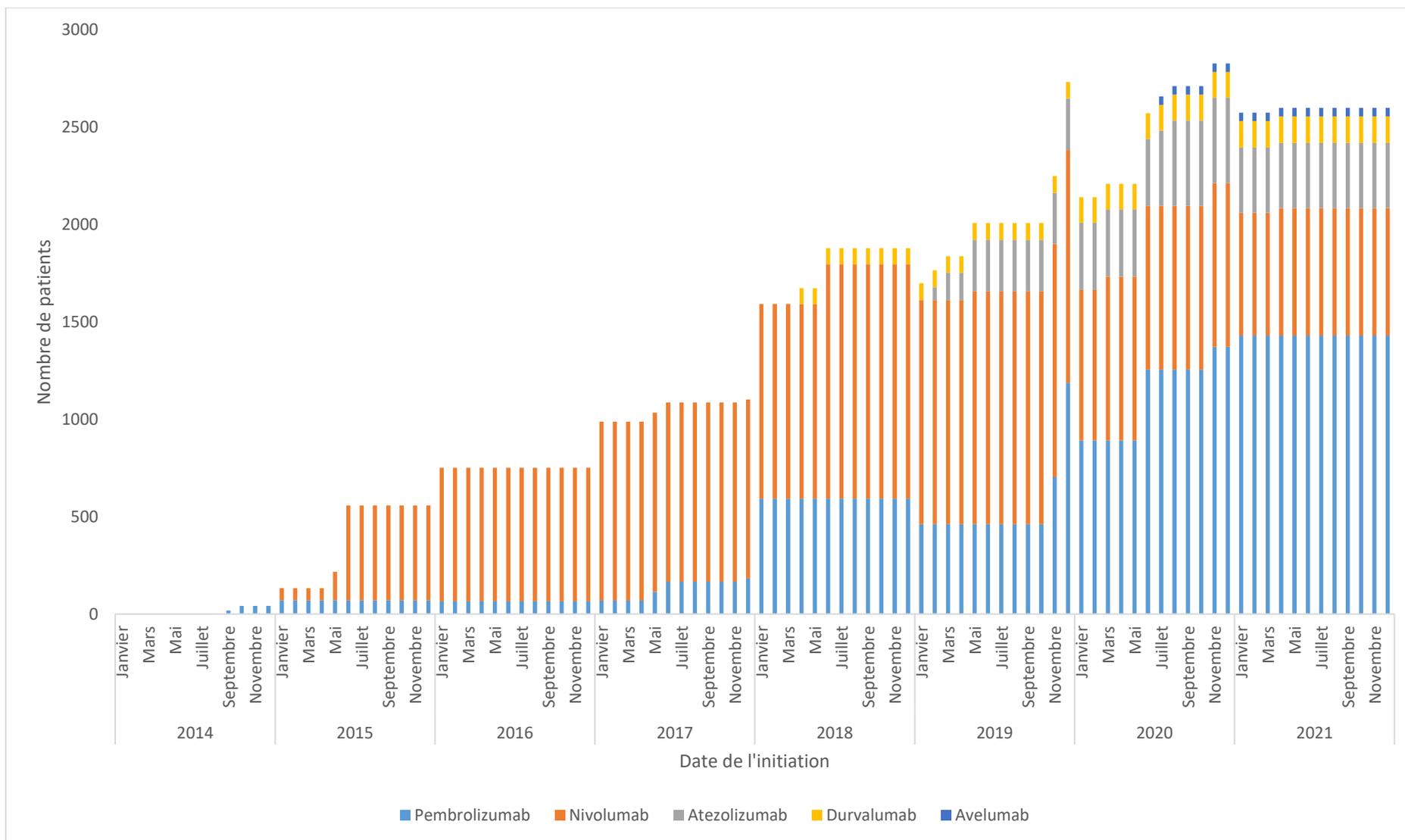


Figure 11 – Evolution du nombre de patients incidents par molécule

### 9.3.3 Bénéfices cliniques

#### 9.3.3.1 Décès évités

Au 31 décembre 2021, 16 173 décès ont été évités (ou retardés) grâce aux ICI par rapport à leurs comparateurs en France (Tableau 4). Le CBNPC est la tumeur pour laquelle le nombre de décès évités est le plus important (70,3%), suivi du mélanome (15,8%). Les autres tumeurs représentent moins de 10% des décès évités avec 5,3% pour le CCR, 4,4% pour le carcinome épidermoïde de la T&C, 2,9% pour le CBPC, 0,9% pour le CHC, 0,5% pour le CU et moins de 0,1% pour le mésothéliome. La majorité des décès évités (53%) concernent les indications de première ligne. Les décès évités étaient principalement liés à nivolumab (45,5%) et pembrolizumab (43,7%).

Ces différences s'expliquent par les variations de durée de disponibilité des ICI selon l'indication. En effet, pembrolizumab a été la première ICI disponible dans le mélanome en septembre 2014, soit depuis 88 mois. Dans le CBNPC, la première ICI disponible était nivolumab en mai 2015 permettant un suivi maximum de 80 mois. *A contrario*, nivolumab en association avec ipilimumab n'est disponible dans le mésothéliome que depuis avril 2021, soit seulement 9 mois avant la date de point de l'étude.

Le nombre de décès évités est aussi à mettre en perspective par rapport au nombre de patients ayant initié une immunothérapie. Au total, les décès évités au 31 décembre 2021 représentent 12,2% de la population ayant initié une immunothérapie. La tumeur pour laquelle la proportion de décès évités au sein de la population initiante est la plus élevée est le mélanome (15,7%) tandis que la tumeur où la proportion est la plus faible est le mésothéliome (1,6%). Le ratio était plus important pour les indications de 1<sup>ère</sup> ligne (14,4%) que pour celles de maintenance (11,9%) ou de 2<sup>ème</sup> ligne (10,2%). Pembrolizumab est l'ICI pour laquelle le ratio est le plus élevé (14,8%) alors qu'atezolizumab possède le ratio le plus bas (9,5%).

La proportion de décès évités évolue par ailleurs au cours du temps. A titre d'exemple, la proportion de décès évités des immunothérapies par rapport à la fotémustine dans la prise en charge du mélanome varie entre 9,2% pour la première et la dernière année de suivi, et 19,8% pour la troisième année de suivi. La décomposition de la proportion de décès évités par année de suivi est disponible en annexes (Tableau A 5).

Les accès dérogatoires d'ICI ont permis d'éviter 2 369 décès par rapport à leurs comparateurs, soit 14,6% des décès évités totaux. Les accès dérogatoires représentent la totalité des gains pour le CBPC, le CU et le mésothéliome puisqu'à la date de point, les immunothérapies ne sont pas encore remboursées en droit commun. Parmi les gains liés aux immunothérapies, la part attribuable aux gains en accès dérogatoire est de 87% dans le CHC, 16% dans le mélanome et 12% dans le CBNPC. Ils n'ont en revanche représenté aucun gain dans le CCR et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou puisqu'il n'y a pas eu d'accès dérogatoire dans ces tumeurs. Le ratio du nombre de décès évités parmi les patients ayant initié une ICI en accès dérogatoire est de 9,6%.

Tableau 4 - Bénéfices cliniques en termes de décès évités globalement, par localisation tumorale, ligne de traitement et molécule

		Durée entre décembre 2021 et la première disponibilité Mois	Nombre de patients ayant initié une immunothérapie n (%)	Décès évités n (%)	Proportion de décès évités parmi les patients ayant initié une ICI (%)
<b>Total</b>		<b>88*</b>	<b>132 924</b>	<b>16 173</b>	<b>12,2</b>
<b>Tumeur</b>	<b>Mélanome</b>	88*	16 297 (12,3)	2 555 (15,8)	15,7
	<b>CBNPC</b>	79,5**	88 443 (66,5)	11 368 (70,3)	12,9
	<b>CCR</b>	60	11 506 (8,8)	853 (5,3)	7,4
	<b>Cancer de la T&amp;C</b>	43	8 757 (6,7)	708 (4,4)	8,1
	<b>CBPC</b>	32	5 268 (4,0)	465 (2,9)	8,8
	<b>CU</b>	18 <sup>μ</sup>	788 (0,6)	76 (0,5)	9,6
	<b>CHC</b>	18	1 651 (1,3)	146 (0,9)	8,9
	<b>Mésothéliome</b>	9	215 (0,2)	4 (<0,01)	1,9
<b>Ligne de traitement</b>	<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	88*	59 597 (44,8)	8 577 (53,0)	14,4
	<b>≥ 2<sup>ème</sup> ligne</b>	79,5**	67 562 (50,8)	6,911 (42,7)	10,2
	<b>Autres lignes</b>	45 <sup>α</sup>	5 764 (4,3)	689 (4,2)	11,9
<b>Immunothérapie</b>	<b>Atezolizumab (+/- association)</b>	35	11 145 (8,4)	1063 (6,6)	9,5
	<b>Avélumab</b>	18 <sup>μ</sup>	788 (0,6)	76 (0,5)	9,6
	<b>Durvalumab</b>	45	4 977 (3,7)	610 (3,8)	12,3
	<b>Nivolumab (+/- association)</b>	84	68 405 (51,5)	7 357 (45,5)	10,8
	<b>Pembrolizumab (+/- association)</b>	88*	47 609 (35,8)	7 068 (43,7)	14,8
<b>Accès dérogatoire</b>		88	24 594 (18,5)	2 369 (14,6)	9,6
<p>* 88 mois correspond à la disponibilité de pembrolizumab dans la prise en charge du mélanome grâce au système de l'ATU</p> <p>** 79,5 mois correspond à la disponibilité de nivolumab dans la prise en charge du CBNPC de type épidermoïde en 2<sup>ème</sup> ligne et plus grâce au système de l'ATU</p> <p>α 45 mois correspond à la disponibilité de nivolumab dans la prise en charge du CBNPC localement avancé en maintenance grâce au système de l'ATU</p> <p>μ 18 mois correspond à la disponibilité d'avélumab dans le carcinome urothélial en maintenance grâce au système de l'AP</p>					

### 9.3.3.2 *Années de vie gagnées (AVG) et QALYs*

L'analyse des décès évités permet d'identifier les gains à un instant donné (ici au 31 décembre 2021) mais ne prend pas en compte les bénéfices sur l'ensemble de la période de disponibilité du produit. Aussi, l'analyse des AVG et des QALYs permet d'appréhender l'apport cumulé des traitements sur l'ensemble de la période d'analyse.

Les résultats des analyses d'AVG et de QALYs sont présentés dans Tableau 5.

Au total, les immunothérapies ont permis un gain de 37 316 AVG par rapport à leurs comparateurs de leur introduction jusqu'à fin décembre 2021. Les gains concernent principalement le CBNPC (70,6%) et le mélanome (18,7%) tandis que le CCR et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou participent pour respectivement 5,1% et 3,9% des AVG totales. Le CBPC, le CU, le CHC et le mésothéliome participent pour moins de 5% des gains totaux. Les traitements de seconde ligne représentent la majorité des gains d'années de vie (60%). Nivolumab est la molécule participant le plus aux AVG (64,6%).

Sur la période d'analyse, les immunothérapies ont permis un gain de 27 709 QALYs. De la même manière que pour l'analyse des AVG, les gains concernent principalement le CBNPC (68,4%) et le mélanome (20,4%). Toutefois, la proportion des QALYs attribuables au mélanome est plus élevée que celle des AVG et inversement dans le CBNPC. Le CCR et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou participent pour 5,9% et 3,6% des QALYs totaux respectivement alors que les autres tumeurs représentent moins de 5% des gains. Les immunothérapies semblent avoir eu un léger impact délétère sur les QALYs dans le mésothéliome, avec des QALYs négatifs.

Les accès dérogatoires ont permis un gain de 2 254 années de vie et 1 639 QALYs représentant 6,0% et 5,9% des gains totaux. Le CBNPC est la tumeur ayant le plus participé aux bénéfices durant les accès précoces avec 1 161 AVG et 837 QALYs bien que ces valeurs ne représentent que 4% des gains du CBNPC. Le CBPC est la deuxième tumeur entraînant le plus de bénéfices pendant la période d'accès dérogatoire. Sur la période d'analyse, l'ensemble des gains dans le CBPC sont constatés pendant un accès dérogatoire.

Tableau 5 - Bénéfices cliniques en termes d'AVG et QALYs globalement, par localisation tumorale, ligne de traitement et molécule

		Durée entre décembre 2021 et la première disponibilité Mois	Nombre de patients ayant initié une immunothérapie n (%)	AVG n (%)	QALYs N (%)
<b>Total</b>		<b>88*</b>	<b>132 924</b>	<b>37 316</b>	<b>27 709</b>
<b>Tumeur</b>	<b>Mélanome</b>	88*	16 297 (12,3)	6 990 (18,7)	5 645 (20,4)
	<b>CBNPC</b>	79,5**	88 443 (66,5)	26 334 (70,6)	18 952 (68,4)
	<b>CCR</b>	60	11 506 (8,8)	1902 (5,1)	1 636 (5,9)
	<b>Cancer de la T&amp;C</b>	43	8 757 (6,7)	1 457 (3,9)	995 (3,6)
	<b>CBPC</b>	32	5 268 (4,0)	520 (1,4)	375 (1,4)
	<b>CU</b>	18 <sup>μ</sup>	788 (0,6)	38 (0,1)	37 (0,1)
	<b>CHC</b>	18	1 651 (1,3)	75 (0,2)	70 (0,3)
	<b>Mésothéliome</b>	9	215 (0,2)	0,5 (<0,1)	-0,7 (<0,1)
<b>Ligne de traitement</b>	<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	88*	59 597 (44,8)	14 170 (38,0)	11 353 (41,0)
	<b>≥ 2<sup>ème</sup> ligne</b>	79,5**	67 562 (50,8)	22 384 (60,0)	15 689 (56,6)
	<b>Autres lignes</b>	45 <sup>κ</sup>	5 764 (4,3)	761 (2,0)	667 (2,4)
<b>Immunothérapie</b>	<b>Atezolizumab (+/- association)</b>	35	11 145 (8,4)	1 136 (3,0)	757 (2,7)
	<b>Avélumab</b>	18 <sup>μ</sup>	788 (0,6)	38 (0,1)	37 (0,1)
	<b>Durvalumab</b>	45	4 977 (3,7)	723 (1,9)	631 (2,3)
	<b>Nivolumab (+/- association)</b>	84	68 405 (51,5)	24 115 (64,6)	17 484 (63,1)
	<b>Pembrolizumab (+/- association)</b>	88*	47 609 (35,8)	11 303 (30,3)	8 800 (31,8)
<b>Accès dérogatoire</b>		88	24 594 (18,5)	2 254 (6,0)	1 639 (5,9)
<p>* 88 mois correspond à la disponibilité de pembrolizumab dans la prise en charge du mélanome grâce au système de l'ATU</p> <p>** 79,5 mois correspond à la disponibilité de nivolumab dans la prise en charge du CBNPC de type épidermoïde en 2<sup>ème</sup> ligne et plus grâce au système de l'ATU</p> <p>κ 45 mois correspond à la disponibilité de nivolumab dans la prise en charge du CBNPC localement avancé en maintenance grâce au système de l'ATU</p> <p>μ 18 mois correspond à la disponibilité d'avélumab dans le carcinome urothélial en maintenance grâce au système de l'AP</p>					

### 9.3.4 Analyses de sensibilité

#### 9.3.4.1 Décès évités

Les analyses de sensibilité déterministes ont démontré un impact mineur à modéré sur les décès évités. L'impact le plus important est constaté si l'on retirait hypothétiquement la période d'accès dérogatoire de la période de disponibilité des ICI où l'on aurait seulement 13 804 décès évités au 31 décembre 2021, soit -14,6% par rapport à la prise en compte de cette période. Les autres paramètres testés font varier l'analyse de référence de moins de 7%. Finalement, les décès évités sont compris entre 13 804 et 17 141. Les résultats des analyses de sensibilités sont présentés dans la Figure 12.

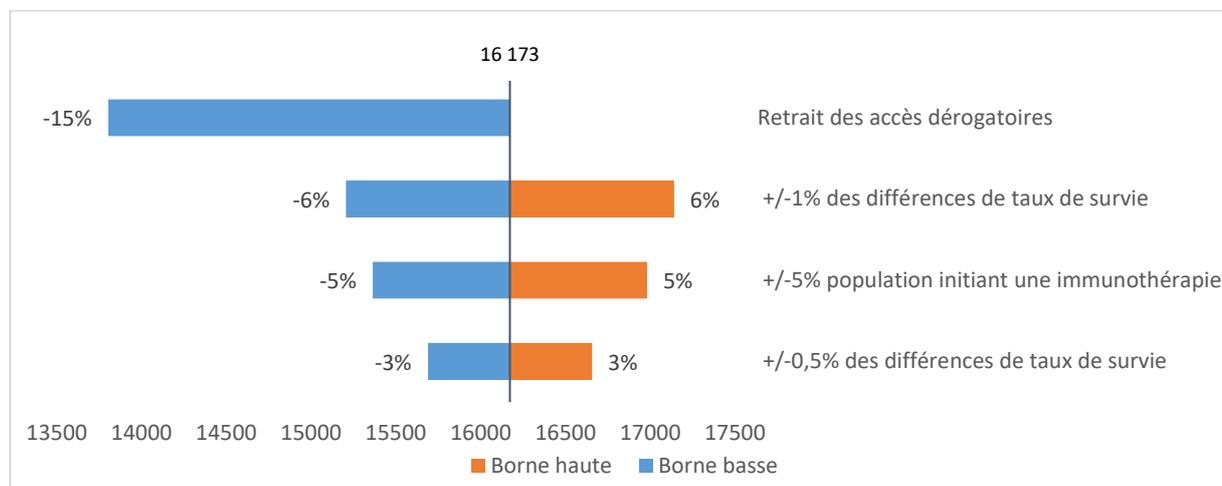


Figure 12 - Analyses de sensibilité des décès évités

#### 9.3.4.2 Années de vies gagnées

De même, les analyses de sensibilité déterministe ont démontré un impact mineur à modéré sur les AVG. Les variations sont comprises entre 5% pour les variations de population et des AUC de 5%, et de 10% pour les variations de l'AUC de 10%. Le retrait de la période d'accès précoce entraîne une baisse de 6% des AVG. Par conséquent, les bénéfices d'AVG liés aux immunothérapies sont compris entre 33 581 et 41 048.

Les résultats sont disponibles dans la Figure 13.

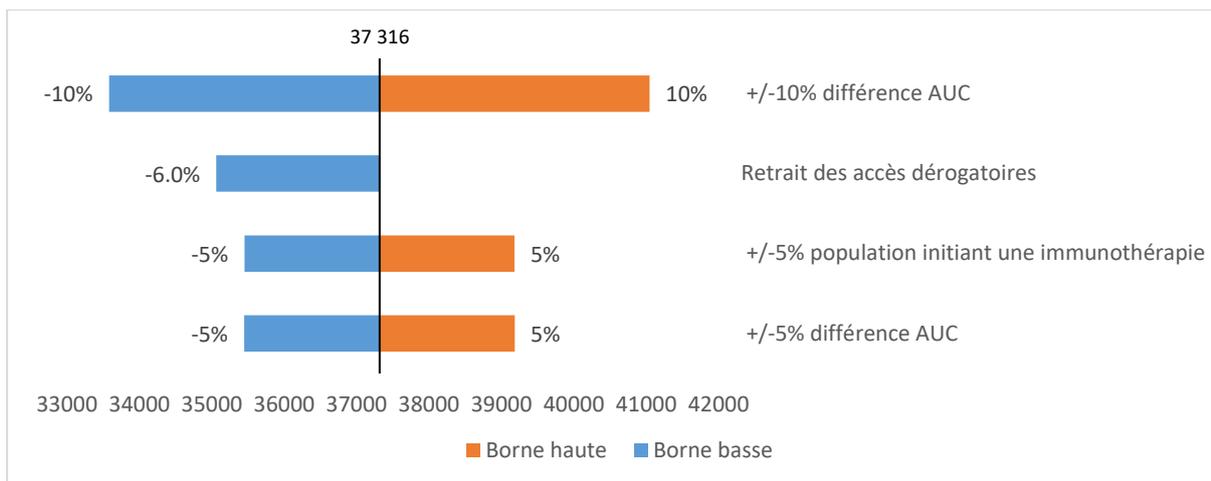


Figure 13 - Analyses de sensibilité sur les résultats exprimés en AVG

AUC : Aire sous la courbe

### 9.3.4.3 QALYs

Les analyses de sensibilité déterministes ont démontré un impact mineur à modéré sur les QALYs. La plus grande variation est constatée lors du retrait des gains de SSP (-14,2%). Les autres variations sont comprises entre 3% lors des variations des valeurs d'utilité et 10% lors de la variation des différences d'AUC de 10%. Ainsi, les bénéfices de QALYs par rapport aux comparateurs sont compris entre 23 784 et 30 450.

Les résultats des analyses de sensibilité des résultats exprimés en QALYs sont présentés en Figure 14.

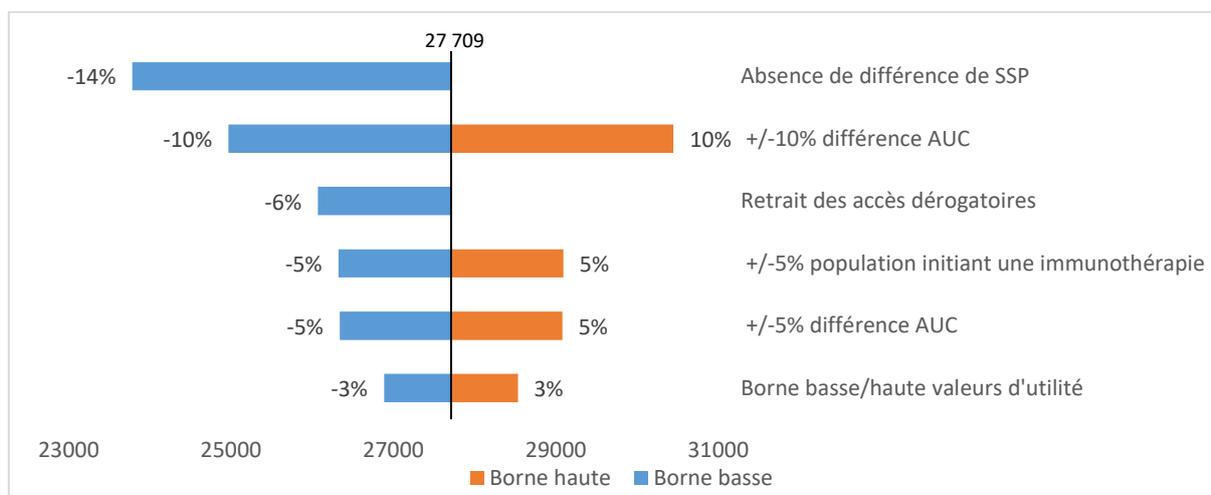


Figure 14 - Analyses de sensibilité sur les QALYs

AUC : Aire sous la courbe

## 9.4 DISCUSSIONS

Cette étude présente les bénéfices cliniques apportés par les immunothérapies par rapport à leurs comparateurs à l'échelle de la population traitée en France. Cette étude, reposant sur des données publiques à partir de rapports officiels et institutionnels, a permis de quantifier le nombre de patients ayant initié une immunothérapie, le nombre d'AVG et de QALYs gagnés entre 2014 et 2021 ainsi que le nombre de décès évités (ou retardés) au 31 décembre 2021. L'étude comprend 5 immunothérapies (atezolizumab, avélumab, durvalumab, nivolumab et pembrolizumab) dans 21 indications offrant une vue d'ensemble des bénéfices cliniques associés aux immunothérapies en France à fin 2021.

Au total, sur l'horizon temporel d'intérêt retenu, 132 924 patients ont initié une immunothérapie pour le traitement d'un cancer avancé ou métastatique dans les indications étudiées. Un rapport de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) mentionne qu'en 2020, 50 000 patients étaient traités par une immunothérapie en France (127). En parallèle, l'INCa mentionne qu'en 2021, 62 633 patients étaient traités par un ICI en France (11). Dans notre étude, nous estimons qu'en 2020 et 2021, 29 931 et 31 123 patients initiaient un ICI respectivement. L'augmentation identifiée annuellement dans notre étude est cohérente avec le nombre de patients traités mentionnés dans les différents rapports. La différence du nombre de patients entre notre étude et les rapports s'explique par notre focalisation sur la population rejointe (incidente) et non la population prévalente, elle est donc nécessairement plus faible. Toutefois, les chiffres semblent cohérents puisque les traitements peuvent être prescrits jusqu'à progression de la maladie ou avec une règle d'arrêt maximale fixée à 1 ou 2 ans (128–132). La durée médiane de traitement est généralement inférieure à 1 an mais avec une part de patients traités au-delà d'un an (13,77,133–136).

Selon l'INCa, la baisse de mortalité par cancer est comprise entre 0,7 et 2% par an entre 2010 et 2018, attribuable au diagnostic précoce et aux avancées thérapeutiques (10). Au 31 décembre 2021, les immunothérapies ont permis d'éviter 16 173 décès [étendue = 13 804 ; 17 141], représentant 12,2% décès évités parmi la population ayant initié une immunothérapie comparativement aux traitements de référence précédents présentés dans les avis médico-économiques de la HAS. Le nombre de patients ayant initié un ICI en 2018 de la présente étude représente 5,6% du nombre de nouveaux cas de cancers en France cette même année d'après

les estimations nationales d'incidence et de mortalité de l'INCa (137). Cependant, le nombre de décès évités estimé dans notre étude représente 10% de la mortalité annuelle toute indication confondue en France en 2018, démontrant un impact positif des immunothérapies sur la mortalité des patients (137).

Une étude australienne, préalable à l'arrivée des immunothérapies, observait 16 833 décès évités entre 2005 et 2014 dans 13 tumeurs essentiellement grâce aux diagnostics précoces et à la prévention (138). Ce résultat est très proche de celui présenté dans le présent travail mais sur une période plus longue et un périmètre plus large de tumeurs. De plus, les immunothérapies n'étaient indiquées dans notre étude que dans des stades avancés ou métastatiques ayant des pronostics plus pessimistes que les stades précoces, démontrant à nouveau le fort impact des immunothérapies sur les gains de survie.

Le cancer du poumon comprenant le CBNPC et le CBPC représentent les indications dans lesquelles on observe le plus grand nombre de patients (70,5%) et en décès évités (73,2%). En rapportant le nombre de décès évités au 31 décembre 2021 au nombre total de patients ayant initié une immunothérapie dans cette tumeur, on estime que 12,9% des patients ont évité un décès grâce à ces traitements. Selon des études réalisées en Australie et au Royaume-Uni avant l'arrivée des immunothérapies, le cancer du poumon était décrit comme l'une des indications avec le plus faible nombre de décès évités (diminution inférieure à 6%) entre les périodes 2005-2014 et 1985-1994 (138,139). Une autre étude présentait une diminution du taux de mortalité annuel compris entre 5,9% et 6,3% depuis l'arrivée des thérapies ciblées dans le CBNPC (140). Dans notre étude, en fonction du délai de suivi, la proportion de décès évités varie entre 7,1% et 18,8%, résultat largement supérieur aux observations avec les anciens traitements. Dernièrement, l'étude française KBP montre une baisse de 27% du taux de mortalité entre 2000 et 2020, tous stades confondus (33). Notre étude présente, elle, une baisse de 20,2% de la mortalité. La différence entre la baisse de mortalité de l'étude KBP et des décès évités à 2 ans dans notre étude peut partiellement s'expliquer par le fait que notre analyse ne couvre que l'impact des ICIs dans les cancers avancés ou métastatique et non celui des autres stades ou autres innovations thérapeutiques concomitantes (thérapies ciblées essentiellement). L'ensemble des résultats suggèrent que les immunothérapies ont eu un impact majeur sur la survie des patients atteints de cancer du poumon.

Dans le cas du mélanome, le nombre de décès évités au 31 décembre 2021 est de 2 555, représentant 15,7% des patients ayant initié une immunothérapie qui seraient décédés s'ils n'avaient pas reçu ces traitements. Cette proportion variait entre 9,2% et 19,7% en fonction de la durée de suivi. Une étude américaine a montré une diminution de 6,2% de la mortalité annuelle dans le mélanome depuis l'arrivée des nouveaux traitements (immunothérapies et l'association dabrafenib et trametinib) (141). D'autres études mentionnent que les immunothérapies ont participé à une baisse de la mortalité annuelle comprise entre 4 et 7% dans le mélanome (142,143). Si l'on rapporte le nombre de décès évités au 31 décembre 2021 à l'ensemble de la population incidente sur le suivi d'après les estimations nationales d'incidence et de mortalité (137), indépendamment du stade ou du traitement, nous constatons une baisse de la mortalité de 2,2%. Ce chiffre est plus faible que dans les études précédentes en raison de la prise en compte d'une date fixe au lieu des gains annuels. En effet, les patients ont des suivis différents dans notre étude et les gains en termes de ratio de décès évités par rapport aux comparateurs après 7 ans de suivi sont plus faibles que pour ceux ayant 2 ans de suivi.

Par ailleurs, la proportion de décès évités parmi les patients ayant initié une immunothérapie en première ligne de traitement est plus importante que pour les autres lignes de traitements rappelant l'importance d'un traitement dans les lignes les plus précoces par les innovations thérapeutiques.

Le nombre de décès évités est calculé à un instant donné, ici le 31 décembre 2021, et ne représente pas les gains de survie à l'échelle de l'ensemble du suivi. En effet, cette analyse ne différencie pas les gains en fonction du recul depuis l'initiation de l'ICI. Pour y remédier, les résultats ont également été exprimés en AVG et en QALYs. Les immunothérapies ont permis un gain de 37 316 AV [étendue = 33 581 - 41 049] et 27 709 QALYs [étendue = 23 784 - 30 450] en France entre leur disponibilité et fin 2021. Le CBNPC est la tumeur pour laquelle la majorité des gains ont été obtenus avec 70,6% des AVG et 68,4% des QALYs contre 18,7% des AVG et 20,4% des QALYs dans le mélanome. En effet, la part des gains entre les deux tumeurs évolue en sens inverse puisque les valeurs d'utilité sont plus élevées dans le mélanome que dans le CBNPC. Par ailleurs, la part attribuable au mélanome est supérieure dans les AVG et les QALYs que dans les décès évités (15,8%) car le mélanome est l'indication pour laquelle les ICIs ont été

disponibles en premier alors que dans le CBNPC de nouvelles indications sont remboursées sur l'ensemble du suivi avec des lignes de plus en plus précoces.

Les résultats dans le mésothéliome peuvent surprendre puisqu'il y a une perte de QALYs qui n'est pas visible dans les AVG. Dans notre étude, l'association nivolumab et ipilimumab dans la prise en charge du mésothéliome était disponible depuis 9 mois seulement. Or, dans les essais cliniques, au cours des 9 premiers mois de suivi, l'immunothérapie n'apporte pas de bénéfices en termes de survie globale et est moins efficace que son comparateur sur la SSP. Les bénéfices de SSP et SG ne sont visibles qu'au-delà de cette période. Le calcul des QALYs intégrant ces deux paramètres, il n'était pas possible d'observer des gains dans l'analyse des QALYs sur une période de 9 mois uniquement.

Nivolumab et pembrolizumab sont les ICI les plus représentés puisqu'ils comptabilisent 8 indications chacun, dont pour certaines la disponibilité sur le marché est la plus ancienne, expliquant leur place prépondérante dans les résultats. Il est important de rappeler que ces analyses n'ont pas pour but de démontrer une différence d'efficacité entre les immunothérapies. En effet, celles-ci ne sont pas remboursées dans les mêmes tumeurs ou indications. Par conséquent, le pronostic des patients n'est pas forcément le même selon la ligne de traitement ou l'indication.

Un accès dérogatoire a été obtenu pour 9 des 21 indications d'immunothérapie. Ces accès dérogatoires ont permis la mise à disposition d'ICIs pour 24 594 patients représentant 18,5% de la population. Les accès dérogatoires représentent 14,6% des décès évités, 6% des AVG et 5,9% des QALYs. La part plus importante dans les gains de décès évités s'explique par leur récente arrivée pour 5 des 9 accès dérogatoires. Le plus faible suivi dans ces indications se traduit en un moindre gain en AVG et QALYs. Toutefois, si l'analyse était réalisée avec un suivi plus long, il est fort probable que les gains augmenteraient pour ces deux critères. Les ICI en accès dérogatoires ont évité 9,6% décès parmi les patients ayant initié les traitements durant cette période. Ce ratio plus faible que les gains au global s'explique par le fait que pour les 5 accès dérogatoires récents, le recul est faible et qu'il existe peu de différences entre la courbe de l'ICI et celle de son comparateur sur le début de suivi. Les résultats de cette étude démontrent l'intérêt des accès dérogatoires et les bénéfices de la récente extension des modalités de ces prises en charge en France (144,145).

Ce travail comporte néanmoins certaines limites. Premièrement, l'estimation du nombre de patients a été réalisée à partir de différentes sources : publications sur les données du PMSI, étude interne avec le nombre de patients issu du PMSI ou avis de la CT. Nous avons toutefois établi des hypothèses dans l'estimation du nombre mensuel de patients lorsque nous n'avions que le nombre de patients prévalents. N'ayant que le nombre annuel de patients, nous avons divisé par le nombre de mois de disponibilité du traitement sur l'année, en faisant l'hypothèse simplificatrice que le nombre de patients initiant une immunothérapie était constant dans l'année. Pour le premier mois de disponibilité de l'ICI dans chaque indication, une correction a été réalisée selon la date de disponibilité de l'immunothérapie. Il est possible que ces estimations soient imparfaites donc une variation de la taille de la population a été réalisée en analyse en sensibilité. Deuxièmement, cette étude a été réalisée à partir des dossiers médico-économiques évalués par la HAS. Les données de survie à long terme sont issues des données extrapolées des essais cliniques et non de la survie des patients en vie réelle. Les patients des essais cliniques sont sélectionnés et il est possible qu'il y ait une différence d'efficacité par rapport aux patients traités en routine. Toutefois, les études à long terme dans le CBNPC ont démontré une efficacité similaire à celle présentée dans les essais à long terme (50,78). L'utilisation des courbes de SSP et SG extrapolées pourrait entraîner aussi bien une sous-estimation qu'une surestimation des bénéfices cliniques. Afin de limiter les biais nous avons utilisé uniquement les avis pour lesquels les extrapolations étaient validées par la HAS. De plus, nous avons fait varier les taux de survie et les AUC en analyses de sensibilité et les résultats de ces analyses de sensibilité confirment la robustesse des données. Par ailleurs une étude a démontré que les extrapolations de SG avaient tendance à sous-estimer les bénéfices de survie des ICI à long terme (146), tendant potentiellement à sous-estimer également la différence d'AVG et de QALY entre les ICI et le comparateur. La dernière limite est liée à l'absence d'intégration de certaines indications d'immunothérapie. C'est le cas par exemple pour les dossiers relatifs aux immunothérapies dans le traitement adjuvant du mélanome, qui n'ont pu être intégrés à cause des réserves majeures sur la modélisation. Dans le dossier de pembrolizumab dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, pembrolizumab était évalué en monothérapie et en association avec une chimiothérapie. Les courbes de l'association n'étaient pas exploitables. Deux indications de pembrolizumab ont été remboursées à l'aide d'un financement dérogatoire et n'ont pu être intégrées car le nombre annuel de patients était inconnu.

L'impact attendu semble mineur puisque les populations cibles mentionnées dans les avis de la CT sont de 245 patients par an dans le lymphome de hodgkin et de 2 300 patients dans le carcinome urothélial. Ces estimations ne comprennent pas les parts de marché et le nombre de patients réellement traités est plus faible. Dans certains cas, un accès dérogatoire avait été mis en place, toutefois après l'évaluation par la CT, le traitement n'a pas pu être pris en charge *via* la liste en sus. De plus, des immunothérapies n'ont pas eu d'avis médico-économiques publiés telles que avélumab dans le carcinome de Merkel, cemiplimab dans le carcinome épidermoïde cutané ou durvalumab dans le CBPC. L'impact sur les résultats est cependant mineur compte tenu de la taille des populations par rapport au mélanome ou au CBNPC. Ce travail n'est pas une estimation exhaustive mais est une bonne représentation des gains à l'échelle de la population.

Il s'agit de la première étude évaluant les bénéfices cliniques des immunothérapies à l'échelle de la population traitée. De plus, il s'agit à notre connaissance de la première étude présentant des données relatives aux décès évités, aux AVG et aux QALYs offrant une vision globale des bénéfices cliniques. En effet, l'analyse des décès évités permet d'estimer à un instant donné les bénéfices sur la mortalité. Cependant, les AVG permettent d'intégrer la durée de réponse des patients et les QALYs la notion de qualité de vie des patients. Il s'agit de l'estimation minimale des gains puisque seuls les gains jusqu'au 31 décembre 2021 sont pris en compte.

En conclusion, cette étude a permis d'estimer l'amélioration de la survie dans le cancer attribuable principalement aux immunothérapies. L'introduction de ces traitements a eu un impact de santé publique majeur à l'échelle de la population. L'intérêt des accès dérogatoires est ainsi confirmé. Cette nouvelle approche d'estimation des bénéfices cliniques à l'échelle d'une classe thérapeutique est intéressante pour obtenir une vision globale dans une pathologie donnée. Des analyses complémentaires seraient intéressantes avec l'intégration des immunothérapies dans les stades plus précoces. Des questions restent ainsi en suspens sur la manière d'évaluer les bénéfices cliniques globaux des innovations de santé financées en grande partie par les cotisations sociales après leur mise sur le marché.

Les immunothérapies ont apporté d'importants bénéfices cliniques à l'échelle de la population traitée. Toutefois, compte tenu du large nombre de patients traités, il semble

nécessaire d'identifier les impacts de ces molécules sur le parcours de soins et de vie des usagers. Par conséquent, la partie suivante s'intéressera à l'identification des impacts organisationnels liés aux immunothérapies sur l'ensemble des acteurs pouvant être impliqués dans le parcours de soins. Cette partie permettra d'avoir une vision sur les autres effets des immunothérapies dans la société.

## 10 CHAPITRE 3 : IDENTIFICATION DES IMPACTS ORGANISATIONNELS DES IMMUNOTHERAPIES DANS LES CANCERS AVANCES

---

### 10.1 INTRODUCTION

Le précédent chapitre nous a permis d'observer les bénéfices majeurs apportés par les immunothérapies à l'échelle de la population française. Avec plus de 132 000 patients ayant initié une immunothérapie entre 2014 et 2021, nous avons pu constater qu'un très grand nombre de patients avaient bénéficié d'une immunothérapie. Cette classe thérapeutique a par conséquent largement modifié la prise en charge des patients atteints de cancers en France. Or, à date, il n'existe pas d'évaluation de l'impact sur l'organisation des soins.

L'impact sur le parcours ou l'organisation des soins peut être revendiqué par les industriels lors des soumissions de dossiers à la HAS mais n'est, faute de méthodologie référencée, que rarement documenté et donc faiblement discuté dans la fixation du remboursement ou du prix des médicaments. En effet, l'impact sur l'organisation de soins peut être pris en compte dans l'accès au remboursement des traitements, lors de l'évaluation de l'impact de santé publique, qui est l'un des critères déterminant le SMR (147). L'appréciation de l'intérêt de santé publique porte notamment sur :

- Le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible ;
- Le potentiel impact supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ;
- L'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage.

De plus, une partie a été récemment intégrée dans les avis de la CT, portant sur les « commodités d'emploi ou l'amélioration du parcours de soins ». En parallèle, lors de l'évaluation de l'éligibilité des produits de santé à l'évaluation médico-économique, les laboratoires doivent documenter l'impact du produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et/ou les conditions de prise en charge des patients. Dans la doctrine de la CEESP, il est

mentionné que des demandes de données complémentaires post-inscription sur les listes de remboursement peuvent être formulées (148). Les demandes complémentaires peuvent concerner, entre autres, des analyses non envisagées lors de l'évaluation initiale comme les analyses d'impact organisationnel pour les innovations de rupture modifiant l'organisation du système de soins. Ces analyses ont pour objectif d'améliorer l'analyse de l'incertitude et d'apprécier les résultats d'efficacité et d'impact budgétaire en apportant des informations complémentaires avec des données réelles d'utilisation.

Des analyses d'IO ont été demandées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) pour des dispositifs médicaux tels que Moovcare®, un logiciel de télésurveillance utilisé dans le cancer du poumon. Des demandes ont également été formulées par la CEESP pour les traitements Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell (Abecma®, Kymriah® et Yescarta®). Les demandes étaient précises et portaient toutes sur l'évaluation des consommations de ressources pour l'ensemble des acteurs, le reste à charge et les coûts indirects.

En Décembre 2020, la HAS a publié un guide intitulé « *Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé* », qui a permis de structurer les analyses d'impact organisationnel (75). Comme évoqué dans la partie 8.4.2.3, le guide définit l'IO comme *un effet, une conséquence, un résultat, une répercussion, produit par la technologie de santé sur les caractéristiques et le fonctionnement d'une organisation ou d'un ensemble d'organisations (entendu comme un acteur individuel ou collectif) impliqué dans le parcours de soins ou de vie des usagers*. La cartographie propose une évaluation selon trois étapes : 1) l'évaluation du contexte pour déterminer si le nouveau produit de santé crée une prise en charge de référence ou la transforme, 2) les macro-critères et critères associés à des propositions d'indicateurs à évaluer ou des exemples pour expliciter les critères, et 3) les acteurs concernés par les impacts. Au total, 16 critères regroupés dans trois macro-critères sont à étudier. Le premier macro-critère est relatif aux impacts sur le processus de soins, le deuxième concerne les impacts sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins et le troisième s'intéresse aux impacts sur la société ou la collectivité. Ce nouveau guide a permis de faire avancer la connaissance sur les IO et les potentielles attentes des autorités de santé. Cependant, il ne permet pas d'appréhender la manière dont sera évalué l'IO

par les commissions et le Collège de la HAS. La CNEDiMTS a toutefois déjà intégré la notion d'IO dans ses critères d'évaluation. Si les analyses d'IO présentent un intérêt pour la communauté scientifique (149,150), il n'y a, à date, aucune évaluation d'IO publiée sur le site de la HAS. En effet, si ce document permet de structurer les analyses et de présenter l'ensemble des impacts à étudier, il ne détaille pas la méthodologie pour les caractériser ou les quantifier. De plus, il faut s'attendre à ce que les analyses d'IO demandées par la HAS ne concernent qu'un traitement dans une indication et non sur l'ensemble d'une prise en charge dans une pathologie donnée. On pourra s'attendre à une « sous-estimation » des IO sur l'organisation des soins pour des médicaments ayant de multiples indications.

Les immunothérapies n'ont pas fait l'objet de demande d'IO compte tenu de leurs premières évaluations antérieures à la publication de la cartographie. Comme évoqué précédemment, les ICIs sont désormais disponibles dans plus de 40 indications et ont été prescrites chez plus de 132 000 patients entre 2014 et 2021 ; ce chiffre étant probablement sous-estimé puisqu'il écarte les patients ayant été traités dans le cadre d'essais cliniques, dans les situations adjuvantes, en intra-GHS dans les indications qui ne sont pas inscrites sur la liste en sus ou en financement dérogatoire. Ce chiffre est attendu de croître encore significativement dans les années à venir, compte tenu de la poursuite des extensions d'indications attendues et de l'incidence croissante des cancers (151).

Aussi, il semble pertinent d'identifier les impacts organisationnels à long terme de l'ensemble des immunothérapies dans leurs indications en s'appuyant sur la cartographie publiée par la HAS, pour obtenir une vision d'ensemble des conséquences organisationnelles associées à ces traitements.

L'objectif de ce chapitre est d'utiliser la cartographie pour proposer une mise en application dans l'identification des IO avec l'exemple des immunothérapies dans les cancers avancés, quelles que soient la molécule ou l'indication.

## 10.2 METHODES

La cartographie publiée par la HAS présente trois parties pour l'identification des IO.

La première étape concerne le « contexte de l'évaluation ». Cette partie a pour objectif d'identifier si le nouveau produit de santé crée une prise en charge de référence ou la transforme. Pour répondre à ces questions, il est nécessaire d'étudier si le besoin médical est couvert et s'il existait déjà des alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes dans l'indication.

La deuxième partie de la cartographie, nommée « les macro-critères et critères », répartit 16 critères en trois macro-critères. Chaque macro-critère est composé de 4 à 6 critères. Les critères représentent des propositions d'indicateurs à évaluer. Il est toutefois précisé la possibilité d'évaluer d'autres critères si nécessaire.

Les macro-critères sont décomposés comme suit :

- Le **macro-critère 1** : impact sur le processus de soins s'intéressant aux délais d'entrée dans le processus, à son rythme, sa durée, sa chronologie ou son contenu mais également aux quantités ou types de ressources humaines ou matérielles nécessaires ainsi qu'à la qualité ou sécurité de l'environnement du processus ;
- Le **macro-critère 2** : impact sur les capacités et les compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins comprend les besoins en compétences ou en expertises, la capacité de partage de ces compétences, les capacités d'ordonnancement et de planification au sein d'un service ou entre les services, les conditions de travail ou de vie mais également les modalités, la nature ou l'origine du financement des acteurs ;
- Le **macro-critère 3** : impact sur la société ou la collectivité comprenant des critères sur l'impact en termes de (i) sécurité sanitaire, (ii) d'inégalités sociales ou d'accessibilités aux soins, (iii) sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société et enfin de (iv) sur l'empreinte écologique.

La troisième partie de la cartographie couvre les acteurs concernés par les impacts. La notion d'acteurs correspond aux patients, aidants, professionnels de santé mais également aux établissements ou institutions de santé ou tout autre acteur impliqué dans le processus de soins.

La cartographie est présentée en annexes (Figure A 1).

### 10.2.1 Méthodologie générale

La cartographie n'indique pas précisément la méthodologie pour l'identification et la sélection des IO. Par conséquent, une méthodologie a été réfléchiée en amont de la réalisation de ce travail comme suit :

- La partie 1 de la cartographie correspond à l'évaluation du contexte. Pour identifier les alternatives thérapeutiques disponibles et le besoin médical au moment de la mise sur le marché des traitements, une revue des avis de la CT relatifs aux immunothérapies jusqu'en juillet 2021 a été effectuée. L'objectif étant de définir si les immunothérapies ont créé ou transformé la prise en charge de référence des patients dans chacune des indications ;
- Pour identifier les critères (partie 2) sur lesquels les immunothérapies ont un impact et les acteurs concernés (partie 3), une revue ciblée de la littérature a été réalisée. A partir des publications, des typologies acteurs ont été identifiées ;
- Des entretiens semi-directifs ont été menés avec des acteurs du système de santé correspondants aux typologies d'acteurs identifiés dans la revue ciblée de la littérature. Lors des entretiens, pour chaque critère, l'acteur devait répondre sur la présence ou non d'un impact, pour chacun des 16 critères. En cas de réponse positive, une quantification (impact mineur, modéré ou majeur) et la période (apprentissage ou routine) de l'impact étaient demandées ainsi qu'une description de celui-ci. Un consensus était fixé lorsque 75% des acteurs mentionnaient un impact pour un critère.

Une représentation graphique de la méthodologie est présentée en annexes (Figure A 2).

### 10.2.2 Evaluation du contexte de la commercialisation des immunothérapies

L'évaluation du contexte d'utilisation des immunothérapies a été réalisée à partir des évaluations médico-techniques de la CT au moment de leurs primo-inscriptions. Afin d'avoir suffisamment de recul sur les indications et comprendre les impacts, nous nous sommes focalisés sur les indications dans les cancers avancés publiées avant juillet 2021. L'analyse s'est focalisée sur les tumeurs suivantes : carcinome épidermoïde de la tête et du cou, CBNPC, CBPC, CU, lymphome de Hodgkin et mélanome. Les informations recherchées étaient la présence

d'alternatives thérapeutiques et le besoin médical. A partir de ces informations les indications d'immunothérapie étaient alors classées en deux catégories, selon si le traitement transforme ou s'il crée une prise en charge de référence.

### 10.2.3 Identification des critères avec un impact organisationnel et des acteurs impliqués

#### 10.2.3.1 Etape 1 : Revue de la littérature

La revue de la littérature avait pour objectif d'identifier des publications traitant des impacts organisationnels liés aux immunothérapies et d'identifier les typologies d'acteurs traitant de ces sujets ou concernés par ceux-ci.

La première étape de la revue de la littérature était la réalisation d'une analyse large des publications traitant d'impact organisationnel en lien avec les immunothérapies en France. L'objectif de cette revue « large » était d'identifier des publications sans limiter la recherche sur des critères spécifiques. Pour réaliser cette revue de la littérature l'algorithme de recherche était : ((organizational [ti/ab] OR organizational [ti/ab]) AND (impact [ti/ab] OR aspects [ti/ab] OR consequences [ti/ab] OR change [ti/ab] OR modification) AND (immunotherapies [ti/ab] OR Immune-checkpoint inhibitor [ti/ab] OR atezolizumab [ti/ab] OR durvalumab [ti/ab] OR nivolumab [ti/ab] OR pembrolizumab [ti/ab]) AND cancer [ti/ab] AND France [ti/ab]).

Dans un second temps, des recherches ciblées ont été effectuées pour chaque critère de la cartographie à partir des bases de données Embase, PubMed mais également Google Scholar pour les publications scientifiques. Des requêtes sur des moteurs de recherche traditionnels ont également été conduites pour identifier de potentiels articles de journaux, articles sur des sites hospitaliers ou d'associations de patients, des forums, des livres blancs, des documents réglementaires ou toute autre source d'intérêt. L'objectif de cette revue était d'identifier des publications mentionnant des conséquences organisationnelles des immunothérapies mais qui n'employait pas nécessairement le terme « impact organisationnel ».

#### 10.2.3.2 Etape 2 : Entretiens

Des entretiens semi-directifs avec des acteurs du système de santé ont été menés pour identifier les impacts organisationnels liés aux ICIs, l'intensité de ceux-ci et la période associée. Les

acteurs de santé interrogés ont été identifiés grâce à la revue de la littérature : les personnes contactées pouvaient être des acteurs identifiés dans les publications, soit traitant d'IO, soit s'intéressant aux immunothérapies, à leur efficacité ou aux effets indésirables associés. Les acteurs ont été contactés par email et les entretiens étaient réalisés en visioconférence de 30 minutes. Ces derniers comprenaient dans un premier temps une explication du contexte de l'étude, une définition de l'impact organisationnel, les objectifs et la description des étapes de l'étude ainsi que le déroulement de l'entretien. La suite de la réunion portait sur l'entretien, dont le déroulement différait de celui de la cartographie. En effet, nous avons commencé par le macro-critère 3 le plus large (impact sur la société ou la collectivité) jusqu'au plus précis le macro-critère 2 (impact sur les compétences ou les capacités des acteurs).

Pour chaque critère de la cartographie, il était demandé aux acteurs s'ils identifiaient un impact lié aux immunothérapies. Lorsque les acteurs mentionnaient un impact, il leur était demandé de le quantifier (mineur, modéré ou majeur) puis de préciser sa période d'apparition (en apprentissage, en routine ou au cours des deux périodes). Les acteurs pouvaient dire qu'ils ne savaient répondre pour un critère. Les acteurs avaient la possibilité de répondre aux questions en donnant leur perspective ou celle des patients dans le cas des professionnels de santé en contact de ces derniers (médecins, infirmier-e-s, etc).

A la fin des entretiens il était demandé aux acteurs s'ils identifiaient des impacts non répertoriés dans la cartographie et qui nécessiteraient une évaluation dans le cas des immunothérapies. Il leur était également demandé de mentionner d'autres acteurs qui pourraient être intéressés par ce projet ou ayant travaillé sur les questions d'impact organisationnel des immunothérapies.

Un objectif de 25 à 30 entretiens était prévu pour s'assurer d'une représentativité suffisante des différents acteurs, du point de vue de leur profession et géographique. Les entretiens pouvaient être arrêtés en cas de saturation des informations reçues, atteinte en l'absence de nouvelles données ou de changement des résultats après trois entretiens consécutifs.

#### 10.2.4 Analyses et interprétation des résultats

A partir de la revue de la littérature, un impact était retenu dès lors qu'une publication ou un article mentionnait un changement lié aux immunothérapies relatif à ce critère.

Concernant les entretiens, une analyse qualitative et quantitative descriptive a été menée pour chaque critère. L'analyse quantitative consistait en une estimation du pourcentage d'acteurs mentionnant un impact pour un critère. En l'absence de règles de qualification des impacts, nous avons défini un consensus lorsque 75% des acteurs mentionnaient un impact pour un critère. Ce seuil a en effet été utilisé dans différentes publications d'études Delphi<sup>4</sup> (152–155). La première étude est une revue de la littérature étudiant l'ensemble des études Delphi censées évaluer des consensus entre 2000 et 2009. Parmi les 72 études mentionnant un consensus, 75% était le seuil le plus courant (152). La seconde publication, réalisée par la Société Américaine d'Oncologie Clinique, correspond à des directives sur la méthodologie à employer pour l'identification d'un consensus (153). Ils définissent le pallier de 75% d'accord comme le minimum à obtenir pour la définition d'un consensus. La troisième publication est un protocole pour la mise en place d'étude Delphi dans l'identification des résultats de santé (154) dans laquelle les auteurs mentionnent la définition d'un consensus à partir de 75% d'accord entre les panelistes. Enfin, la dernière publication (2020) est une étude Delphi pour déterminer un consensus sur les aspects biologiques, les objectifs de traitement et la gestion du cancer de la prostate oligométastatique aux Pays-Bas (155). Le consensus était défini lorsqu'au moins 75% des acteurs interrogés étaient alignés sur un item.

Dans un second temps, une quantification de l'impact a été réalisée à partir d'une pondération. Un impact jugé comme mineur comptabilisait 1 point, un impact modéré correspondait à 2 points et un impact majeur équivalait à 4 points. Le score moyen par acteur décrivant l'impact a été calculé. L'impact d'un critère a finalement été défini comme important lorsqu'il possédait un score moyen supérieur ou égal à 3 et modéré voire faible en deçà de ce score. Une analyse de sensibilité faisant varier les pondérations a été réalisée (mineur = 1, modéré = 5, majeur = 10).

---

<sup>4</sup> La méthode Delphi est utilisée pour obtenir un avis consensuel sur un sujet à partir d'un processus structuré. Il s'agit d'une procédure itérative et interactive de plusieurs tours, qui utilise des questionnaires structurés auto-administrés. Entre les différents tours, les réponses des acteurs interrogés sont étudiées et synthétisées. Les résultats agrégés sont envoyés à chaque acteur et les questions n'ayant pas obtenu de consensus sont réévaluées jusqu'à l'obtention d'une convergence d'opinion.

A partir de la notion de consensus et de la pondération des impacts, les critères ont été répartis en quatre groupes :

- Absence de consensus et impact modéré ;
- Absence de consensus mais impact important ;
- Consensus d'impact mais impact modéré ;
- Consensus d'impact et impact important.

Une analyse a également été réalisée en fonction de la catégorie d'acteurs : l'analyse comparait les résultats des médecins *versus* ceux non-médecins. Il n'a pas été possible de faire d'autres analyses en sous-groupes d'acteurs, compte tenu du faible effectif de chaque catégorie d'acteur. Pour cette comparaison, nous avons considéré que la différence était pertinente lorsqu'une différence de 30% minimum entre les typologies d'acteurs était observée, faute de règle identifiée.

Finalement, l'étude de la période de l'impact a été réalisée pour déterminer si les impacts avaient lieu en période d'apprentissage ou de routine. Un consensus pour définir la période de l'impact était également fixé à 75%. Pour être classé dans la période uniquement d'apprentissage ou de routine, l'ensemble des impacts mentionnés par un acteur pour un critère devaient être présents dans la période associée.

A partir de la littérature retenue et des entretiens, une analyse qualitative du type d'impact mentionné a été prévue.

## 10.3 RESULTATS

### 10.3.1 Evaluation du contexte dans laquelle les immunothérapies ont été commercialisées

Les avis de la CT de 25 demandes de remboursement ont été étudiés entre juin 2016 et juillet 2021 représentant 4 immunothérapies en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, une autre immunothérapie (CTLA-4) ou un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). L'ensemble des avis mentionnaient des alternatives thérapeutiques disponibles en France, à l'exception de durvalumab dans la prise en charge du CBNPC localement avancé. Dans deux cas (atezolizumab en association dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CBPC et nivolumab dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin) il a été mentionné que ces alternatives étaient peu nombreuses. Parallèlement, le besoin médical était décrit comme partiellement couvert pour 80% des indications, mal couvert ou non couvert dans 16% des indications et n'était pas spécifié dans un dossier. En effet, dans l'indication CBNPC épidermoïde le besoin médical pour le remboursement de nivolumab n'est pas clairement spécifié. Toutefois, à la lecture de l'avis, nous comprenons que le besoin médical n'est que partiellement couvert. Dans le cas de nivolumab et pembrolizumab dans la prise en charge du mélanome en situation adjuvante, deux avis ont été publiés pour chaque molécule car il existe une réévaluation après l'analyse des études post-inscription. Il a été décidé de s'intéresser en priorité à la période de primo-inscription pour définir le contexte.

Compte tenu de ces informations, nous avons classé les immunothérapies dans le groupe « création d'une stratégie de référence » dans quatre cas :

- Nivolumab dans le traitement du lymphome de Hodgkin ;
- Nivolumab dans le traitement du mélanome en situation adjuvante ;
- Durvalumab dans le traitement du CBNPC localement avancé non opérable ;
- Pembrolizumab dans le traitement du mélanome en situation adjuvante.

Pour les 21 autres avis de la CT (84%), les immunothérapies ont transformé la prise en charge de référence de l'indication en modifiant la manière dont les patients sont pris en charge.

Les données sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Indications sélectionnées pour l'évaluation du contexte de l'évaluation de l'impact organisationnel

Traitement	Indication	Intérêt de santé publique	Alternative cliniquement pertinente	Besoin médical	Création ou transformation de la prise en charge de référence
<b>Atezolizumab</b>	CBNPC 2L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Atezolizumab + chimiothérapie</b>	CBPC 1L	Non	Oui (peu)	Partiellement couvert	Transformation
	CBNPC non épidermoïde 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Durvalumab</b>	CBNPC localement avancé	Oui	Non	Non couvert	<b>Création</b>
<b>Durvalumab + chimiothérapie</b>	CBPC stade étendu	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Nivolumab</b>	CBNPC épidermoïde 2L	Non	Oui	Non spécifié	Transformation
	CBNPC non épidermoïde 2L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	CCR 2L	Faible	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	CETC 2L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	Lymphome de Hodgkin	Non	Oui (peu)	Important / non couvert	<b>Création</b>
	Mélanome adjuvant	Non	Oui	Mal couvert	<b>Création</b>
	Mélanome avancé	Moderé	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>	CCR 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	Mélanome avancé	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Pembrolizumab</b>	CBNPC 2L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	CBNPC 1L	Oui	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	Carcinome urothelial 2L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	CETC 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	Mélanome adjuvant	Non	Oui	Mal couvert	<b>Création</b>
	Mélanome avancé	Moderé	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	Lymphome de Hodgkin	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Pembrolizumab + chimiothérapie</b>	CBNPC épidermoïde 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	CBNPC non épidermoïde 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
	CETC 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>	CCR 1L	Non	Oui	Partiellement couvert	Transformation

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CCR : carcinome à cellules rénales ; CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou

## 10.3.2 Identifications des impacts organisationnels et des acteurs impliqués

### 10.3.2.1 Revue de la littérature

La revue de la littérature ciblant des articles sur l'IO des ICI n'a pas permis d'identifier de publications pertinentes, à l'exception du premier livre blanc sur les défis de l'immunothérapie en oncologie publié en 2017 (76). La recherche ciblée par macro-critère et critère a été réalisée sur la période janvier 2014 – avril 2023. Au total, 77 publications ou articles mentionnant de possibles impacts organisationnels ont été identifiés. Des publications mentionnant des impacts ont été identifiées dans les 3 macro-critères mais ne portaient que sur 11 des 16 critères. Aucune publication n'a été identifiée pour les critères 1.1 (délais d'entrée dans le processus), 1.5 (ressources matérielles), 1.6 (qualité ou sécurité de l'environnement) et 3.1 (sécurité sanitaire). Dans le cas du critère 3.4 (empreinte écologique), les seules publications identifiées étaient les évaluations de l'Agence Européenne des Médicaments qui s'intéresse à l'écotoxicité des molécules. Dans ces rapports, il était mentionné que les immunothérapies n'avaient pas d'impact sur les sols ou les eaux. Il s'agit du seul critère où les publications mentionnaient l'absence d'impact. Les articles ne permettent pas de statuer sur la temporalité ou l'intensité des impacts. Néanmoins, une hétérogénéité dans le nombre de publications disponibles par critère a été observée. Le critère 2.1 portant sur le besoin en compétences et l'expertise des acteurs est celui pour lequel le plus d'articles/rapports ont été identifiés (n=23) tandis que les critères 2.6 et 3.4 sont ceux avec le moins de publications identifiées (n=3). L'ensemble des sources identifiées sont présentées en annexes (Tableau A 6)

Les acteurs rédigeant les publications ou mentionnés dans les documents étaient les médecins (oncologues, spécialistes d'organes, internistes et médecins généralistes), les pharmaciens, les biologistes médicaux, les infirmier-e-s, les associations de patients et les patients eux-mêmes.

### 10.3.2.2 Entretiens

Au total, 27 acteurs ont accepté et participé aux entretiens entre mai et novembre 2021. La majorité des régions de France métropolitaine ont été représentées dans le cadre de ces entretiens, sauf la Bretagne, la Corse et le Grand Est (Tableau 7). Les acteurs interrogés étaient principalement des femmes (55,6%). La majorité des acteurs étaient des médecins (55,6%) spécialisés en oncologie (n=6), pneumologie (n=2), urologie ou néphrologie (n=1), dermatologie (n=2), médecine interne ou immunologie (n=3) ou médecine générale (n=1). Les autres acteurs étaient des pharmaciens (n=6), des infirmiers (n=3) ou des représentants d'associations de patients (n=3). Les acteurs sélectionnés permettaient d'obtenir indirectement la vision des centres hospitaliers (CH), centres hospitaliers universitaires (CHU), centres de lutte contre le cancer (CLCC), établissements d'hospitalisation à domicile, associations de patients, institutions régionales de santé et les sociétés savantes.

Tableau 7 - Caractéristiques des acteurs interrogés

Caractéristiques		Acteurs interrogés n=27
<b>Sexe</b>	Homme (n, %)	12 (44%)
	Femme (n, %)	15 (56%)
<b>Profession</b>	Médecin (n, %) dont,	15 (56%)
	<i>Médecin oncologue (n, %)</i>	6 (40%)
	<i>Pneumologue (n, %)</i>	2 (13%)
	<i>Urologue / Néphrologue (n, %)</i>	1 (7%)
	<i>Dermatologue (n, %)</i>	2 (13%)
	<i>Immunologiste / Méd. interne (n, %)</i>	3 (20%)
	<i>Médecin généraliste (n, %)</i>	1 (7%)
	Représentant-e d'association de patients (n, %)	3 (11%)
	Pharmacien-ne (n, %)	6 (22%)
	Infirmier-e (n, %)	3 (11%)
	<b>Type d'établissement représenté</b>	Centre hospitalier (n, %)
Centre Hospitalier Universitaire (n, %)		11 (41%)
Centre de Lutte Contre le Cancer (n, %)		7 (26%)
Etablissement d'hospitalisation à domicile (n, %)		1 (4%)
Association de patients (n, %)		3 (11%)
Institution régionale de santé (n, %)		2 (7%)
Société savante (n, %)		1 (4%)
<b>Région</b>	Auvergne-Rhône-Alpes	6 (22%)
	Bourgogne-Franche-Comté	1 (4%)
	Bretagne	0 (0%)
	Centre-Val de Loire	1 (4%)
	Corse	0 (0%)
	Grand Est	0 (0%)
	Hauts-de-France	2 (7%)
	Île-de-France	9 (33%)
	Normandie	1 (4%)
	Nouvelle-Aquitaine	1 (4%)
	Occitanie	4 (15%)
	Pays de la Loire	1 (4%)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (4%)

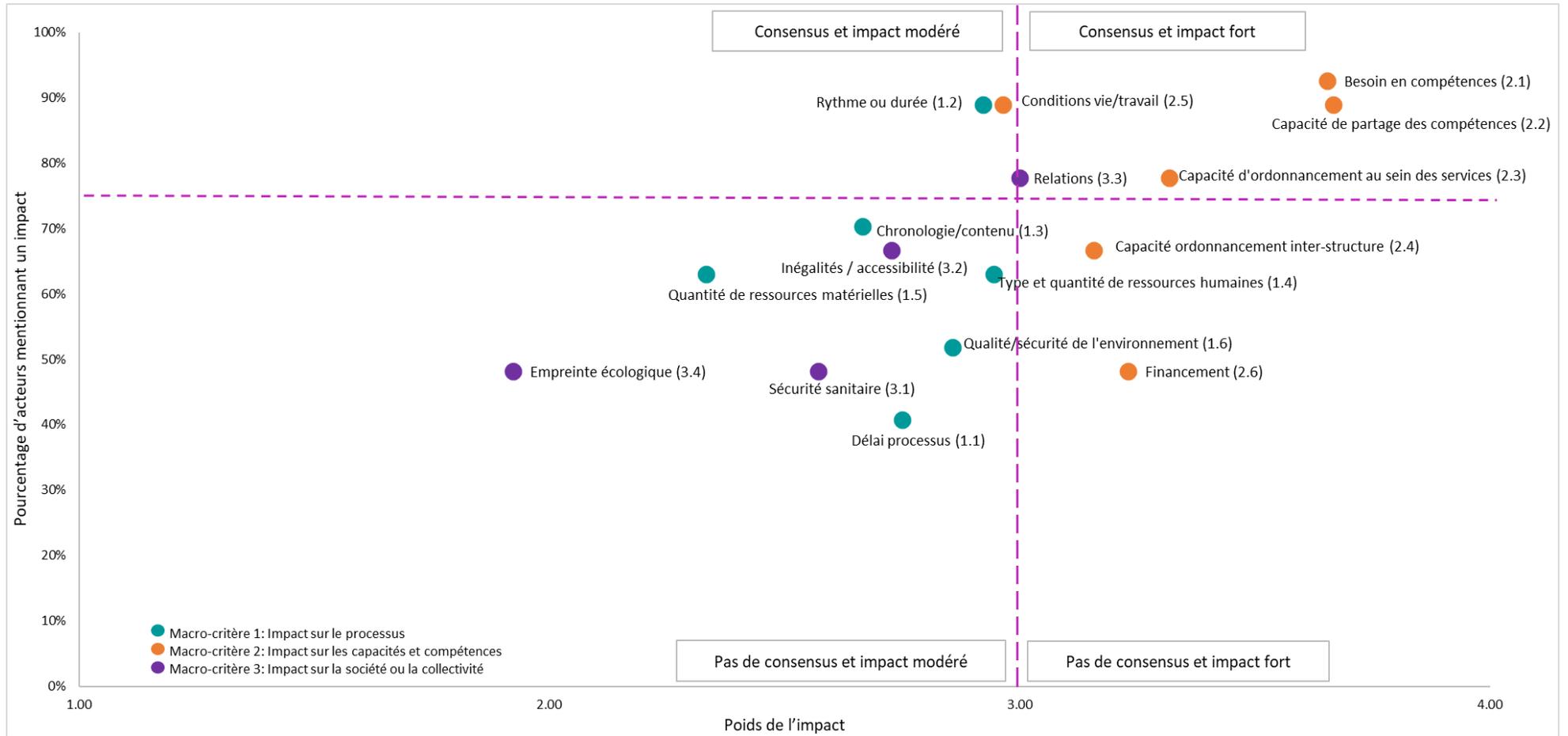


Figure 15 - Répartition des critères en fonction du niveau de consensus et de l'intensité de l'impact

Les résultats de l'intensité des impacts et du niveau de consensus déterminés à partir des entretiens sont présentés en Figure 15.

Parmi les 16 critères évalués, un consensus d'impact ( $\geq 75\%$ ) a été retrouvé pour 6 critères (37,5%) ; l'impact était décrit comme fort pour 6 critères. Quatre critères sont retrouvés dans le groupe consensus et impact fort : besoin en compétences (2.1), partage de compétences (2.2), capacité d'ordonnement et de planification au sein des services de soins (2.3) et relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société (3.3). Deux critères appartiennent à la catégorie consensus mais impact modéré : rythme ou durée du processus (1.2) et conditions de vie et de travail des acteurs (2.5). Deux critères se trouvent dans la catégorie absence de consensus mais impact fort : capacité d'ordonnement et de planification inter-structure (2.4) et modalité, nature ou origine des financements (2.6). Au total, 8 critères, soit la moitié, présentent soit un consensus soit un impact fort. L'autre moitié des critères est dans la catégorie absence de consensus et impact modéré.

Les critères appartenant au macro-critère 2 relatif aux capacités et aux compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus font l'objet soit d'un consensus soit possèdent un impact fort (Figure 15). Les critères relatifs au processus (macro-critère 1) ou à l'impact sur la société ou la collectivité (macro-critère 3) intègrent la catégorie « absence de consensus et impact modéré » à l'exception de deux critères : impact sur la fréquence ou durée du processus de soins (1.2) et impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société (3.3). Par conséquent, les deux critères portant sur les relations humaines ou professionnelles (2.5 et 3.3) possèdent un consensus d'impact.

L'analyse de sensibilité faisant varier la pondération liée à la qualification de l'impact a montré une très faible variabilité dans les résultats (Tableau A 7). En effet, en plaçant le curseur d'un impact important à 7,5 pour correspondre à celui de l'analyse de référence, le seul critère qui est déclassé de la catégorie impact important/fort est celui relatif à l'impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société dans son ensemble (3.3). Lors de l'analyse de référence, ce critère avait une pondération de 3 et se trouvait ainsi à la limite de la catégorie.

Le détail des résultats par corps de métier est présenté en annexes (Tableau A 8). La perception des acteurs était similaire pour la plupart des critères, qu'ils soient médecins ou non. En effet, une différence supérieure ou égale à 30% n'a été identifiée que pour 3 critères seulement. Dans le macro-critère relatif au processus de soins, les immunothérapies auraient un impact sur le critère 1.6 (impact sur la qualité ou la sécurité de l'environnement dans lequel se déroule le processus) pour 67% des médecins contre seulement 33% des autres acteurs. La moindre mention d'impact est visible pour les représentants d'association de patients, les infirmier-e-s et les pharmacien-ne-s. Dans le macro-critère 2 relatif aux capacités et compétences des acteurs, les immunothérapies auraient un impact sur le critère 2.6 (modalité, nature ou origine des financements des acteurs) pour 27% des médecins contre 75% des autres acteurs. Parmi les autres acteurs, ce sont les pharmacien-ne-s qui tirent le résultat à la hausse. Finalement en ce qui concerne le macro-critère 3 relatif à l'impact sur la société ou la collectivité, une différence a été observée sur le critère 3.4 (empreinte écologique) pour lequel un impact est mentionné chez 33% des médecins contre 67% des autres acteurs. Ce sont les infirmier-e-s et les pharmacien-ne-s qui portent le score élevé pour ce critère.

Tableau 8 - Période de l'impact

Macro-critères	Critères		Nombre d'impacts mentionnés	Impact en apprentissage	Impact en routine	Impact aux deux périodes
1 Impacts sur le PROCESSUS de soins	1.1	Modifie les délais d'entrée dans le processus	11	9%	36%	55%
	1.2	Modifie le rythme ou la durée du processus	24	8%	25%	67%
	1.3	Modifie la chronologie ou le contenu du processus	19	11%	11%	79%
	1.4	Modifie les quantités ou types de personnels participant au processus : vision quantitative des ressources humaines	17	0%	29%	71%
	1.5	Modifie le type ou la fréquence d'utilisation des produits, dispositifs, matériels, équipements, locaux et systèmes d'information utilisés dans le processus : vision en termes de ressources matérielles ou numériques	16	13%	13%	75%
	1.6	Modifie la qualité et la sécurité de l'environnement ou le contexte dans lequel se déroule le processus	14	7%	29%	64%
2 Impacts sur les CAPACITES et COMPETENCES nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins	2.1	Modifie le besoin en compétences, l'expertise requise liée à la délivrance ou à la réalisation des soins, les savoirs, savoir-faire et savoir-être de l'acteur	25	24%	0%	76%
	2.2	Modifie la capacité de partage ou de transfert de compétences, de connaissances, de savoirs, de savoir-faire avec d'autres acteurs	24	8%	4%	88%
	2.3	Modifie les capacités d'ordonnement et de planification au sein des services de soins ou entre les services de soins, ou bien au niveau spécifique du patient ou de l'aidant	21	0%	24%	76%
	2.4	Modifie les capacités d'ordonnement et de planification entre les structures de soins, ou combinaison d'acteurs	18	17%	17%	67%
	2.5	Modifie les conditions de travail ou les conditions de vie des acteurs	24	4%	17%	79%
	2.6	Modifie les modalités, la nature, ou l'origine des financements des acteurs	13	0%	38%	62%
3 Impacts sur la SOCIETE ou COLLECTIVITE	3.1	Impact sur la collectivité en termes de sécurité sanitaire	13	8%	15%	77%
	3.2	Impact sur les inégalités sociales ou l'accessibilité aux soins	18	28%	0%	72%
	3.3	Impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société dans son ensemble	21	0%	5%	95%
	3.4	Impact sur l'empreinte écologique	13	15%	15%	69%

La période pendant laquelle l'impact était retrouvé est présenté dans le Tableau 8. Une période d'impact est surlignée en vert dans le tableau lorsqu'elle présentait un consensus. Aucun critère n'a obtenu de consensus uniquement en période d'apprentissage ou de routine. Un consensus a été obtenu pour des impacts présents aux deux temps pour 8 critères (50%). Pour tous les autres critères, la catégorie regroupant plus de 50% des acteurs était « impact aux deux temps ».

Au cours des entretiens, il a été demandé aux acteurs de mentionner s'il manquait des critères d'évaluation de l'impact organisationnel. Certains acteurs ont détaillé l'absence de prise en compte de facteurs socio-économiques tels que la capacité du traitement à réintégrer le patient dans un flux économique ou la modification du fardeau de la maladie à l'échelle sociétale. Il a également été cité, au-delà des capacités d'ordonnement (critères 2.3 et 2.4), un intérêt pour l'étude de l'impact structurel. Selon eux, il faudrait détailler l'évolution des flux de patients pour les différentes structures et la capacité de se réorganiser. Outre la prise en compte des conditions de vie et de travail des acteurs (critère 2.5), certains acteurs se sont interrogés sur l'absence de critères concernant l'évolution du nombre d'équivalents temps plein mis en place en fonction des impacts et la possible création de nouveaux métiers. Le dernier point mis en avant a été l'absence d'étude de la capacité de formation des acteurs (professionnels de santé ou patients) d'un point de vue financier et temporel après l'introduction des traitements.

### 10.3.3 Description des impacts forts ou avec un consensus mentionnés dans la littérature et dans les entretiens

D'après les entretiens et la revue de la littérature, il semble pertinent de se focaliser sur les 8 critères ayant un consensus d'impact et/ou un impact fort pour les décrire avec précision. La description des impacts identifiés est présentée en annexes (Tableau A 9).

- Le seul critère relatif à l'impact sur le processus de soins (MC1) ayant fait l'objet d'un consensus entre les acteurs est celui **sur la durée et le rythme du processus** (1.2). Les notions rapportées sur ce critère concernent à la fois la durée et le rythme. La littérature et les entretiens détaillent des informations sur la durée telles que : l'allongement de la durée de traitement avec les ICIs, l'absence d'information sur la durée optimale de traitement ainsi que l'allongement de la prise en charge et de suivi pour les EIs. Les entretiens ont permis d'obtenir des informations supplémentaires notamment sur la durée de réponse aux ICIs qui est non prédictible, mais également sur la difficulté associée à la prise en charge des EIs par la pharmacovigilance se traduisant par une augmentation de la durée de traitement. La littérature a mis en évidence l'absence de connaissances sur la stabilité des immunothérapies durant la période d'apprentissage après la mise sur le marché de ces molécules. Concernant le rythme du processus, le rythme d'administration varie selon l'indication, la molécule et le temps. En effet, dans les premières indications, les traitements étaient prescrits jusqu'à progression alors que leurs comparateurs étaient généralement administrés pour un nombre de cycles prédéfini. Toutefois au cours du temps, des règles d'arrêt à un ou deux ans sont apparues dans certaines indications. Par ailleurs, nivolumab est indiqué toutes les deux ou quatre semaines alors que les autres traitements sont administrés toutes les trois ou six semaines. Les immunothérapies ont donc eu un impact variable sur la fréquence de traitement.
- L'impact sur la durée et la fréquence influencent les **capacités d'ordonnement et de planification au sein des services de soins, entre les services** (2.3) ou **entre les structures / combinaison d'acteurs** (2.4). Ces deux critères font consensus et font partie de ceux qui ont un impact fort selon les entretiens. Les sources rapportent une saturation des services d'hospitalisation de jour (HDJ) provoquée par l'augmentation du nombre de patients prévalent compte tenu de l'allongement de la durée de traitement. Les structures de soins ont également dû se réorganiser afin d'assurer le suivi et la prise en charge des EIs,

qui ne s'effectuent pas nécessairement dans les mêmes structures de soins. De plus, une organisation spécifique avec les structures d'hospitalisation à domicile (HAD) a dû être mise en place lorsque la structure est différenciée des HDJ. Les professionnels ont également dû s'organiser pour les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) inter-hôpitaux. Ces impacts questionnent ainsi la capacité des centres hospitaliers à se réorganiser rapidement.

- Parallèlement, les immunothérapies ont entraîné une **évolution des connaissances et compétences** (2.1) nécessaires aux acteurs et **un partage entre eux** (2.2). Le besoin en connaissances et compétences porte sur les formations nécessaires pour la prise en charge des patients et la gestion des EIs, la création de réseaux d'experts et l'éducation thérapeutique des patients. La littérature a permis d'identifier des impacts de la création du métier des infirmier-e-s de pratique avancée (IPA) ou l'expertise requise pour comprendre les différents profils de parcours patients. Les IPA et les infirmier-e-s de coordination de parcours ont dû être formés à la spécificité des immunothérapies. Les collaborations entre les professionnels de santé hospitaliers ont été renforcées afin de partager les connaissances et compétences sur les EIs et la possibilité de retraiter les patients. De plus, le savoir des patients permet de former les nouveaux pour la prise en charge notamment des EIs. Toutefois, la gestion des patients traités par immunothérapie est principalement réalisée à l'hôpital, entraînant une possible scission des connaissances sur leur suivi. L'arrivée de la HAD, depuis la pandémie du COVID-19, renforce l'intérêt de former les médecins et pharmaciens de ville pour optimiser le suivi des patients et la possible arrivée d'EIs.
- Les **conditions de travail et de vie des acteurs** (2.5) ont également été largement mentionnées : elles font l'objet d'un consensus mais sont considérées comme ayant un impact modéré. En effet, il semble exister une différence dans la qualité de vie des patients avec des impacts sur les aspects psychologiques, la notion d'espoir, la possibilité de retourner au travail et l'amélioration de leurs conditions de vie. Les conditions de travail des soignants hospitaliers seraient modifiées avec une charge de travail intensifiée pour les HDJ compte tenu de l'allongement de la prise en charge, des formations requises mais également pour les spécialistes d'organes qui doivent réaliser des astreintes spécifiques. Cependant, après la récente augmentation de la prise en charge en HAD, une diversification des compétences et des pratiques a été observée dans ces structures permettant de renforcer l'attrait pour celles-ci et donc l'intérêt de la fonction pour les professionnels. Au-delà de l'impact à

l'échelle des acteurs, les **relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société dans son ensemble** (3.3) sont également mentionnées en raison du possible retour des patients au travail, des toxicités moins visibles, de la meilleure intégration des patients dans la société et du changement de perception du cancer grâce aux immunothérapies. Les immunothérapies ont également participé à favoriser les relations interprofessionnelles dans la prise en charge en oncologie.

- Le dernier critère présentant un impact fort mais ne faisant pas consensus est celui portant sur **les modalités, la nature ou l'origine des financements des acteurs** (2.6). Les immunothérapies ont évolué dans une période durant laquelle de nombreux changements ont été constatés sur les accès dérogatoires passant des ATUc aux ATU Ex pour finir sur les AP. En parallèle, un article 51 a été mis en place dans le cadre de la HAD. Toutefois, les nouveaux types de financement ne sont pas spécifiques aux immunothérapies car ils concernent l'évolution du système de santé dans son ensemble. L'avance des frais dans le cas de la liste en sus et la difficulté de prévision des dépenses pour les établissements avec l'évolution croissante du nombre d'indications reste une problématique majeure pour le fonctionnement des établissements de santé.

## 10.4 DISCUSSION

Les immunothérapies présentent un impact organisationnel important essentiellement sur les capacités et compétences des acteurs dans la mise en œuvre du processus. A partir d'une revue de la littérature et d'entretiens semi-directifs menés à l'aide de la cartographie de la HAS, l'ensemble des critères relatifs aux capacités et compétences des acteurs ont fait l'objet d'un consensus et/ou ont été décrits comme ayant un impact organisationnel fort. Inversement, les critères relatifs à l'impact sur le processus (MC1) ou la société ou la collectivité (MC3) n'ont pas obtenus de consensus et sont décrits comme ayant un impact modéré à l'exception de l'impact sur la fréquence ou durée du processus de soins (1.2) et l'impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société (3.3). Ces résultats sont cohérents aux défis annoncés dans le livre blanc sur les défis de l'immunothérapie en oncologie publié en 2017 (76) et qui présentait déjà trois grands défis : (i) les conséquences sur l'organisation des soins à l'hôpital, (ii) les connaissances et compétences des professionnels mais également des patients et du grand public et, (iii) l'accès des patients aux traitements à travers l'accès aux essais cliniques ou l'évolution des mécanismes de financement de l'innovation thérapeutique. Les deux premières catégories de défi présentés par le livre blanc correspondent à des critères du macro-critère 2 (capacités et compétences des acteurs).

Le défi évoqué par le livre blanc sur les conséquences sur l'organisation des soins correspond entre autres à la maîtrise de l'augmentation du flux de patients à l'hôpital liée à l'efficacité des immunothérapies dans un large spectre de tumeurs et le suivi des EIs nécessitant des compétences spécialisées. Ces notions se rapportent donc à la capacité d'ordonnancement et de planification au sein des HDJ (2.3) et entre les structures de soins (2.4) mais également à la fréquence et à la durée du processus (1.2). Dans notre étude, un consensus entre les acteurs a été observé pour l'impact des immunothérapies sur le rythme et la durée de traitement. En effet, le nombre d'indications a sensiblement augmenté au cours du temps comme discuté dans le chapitre 1 de cette thèse et les immunothérapies augmentent la durée de traitement des patients compte tenu de leur efficacité. Par conséquent, le nombre de patients traités par une immunothérapie a augmenté au cours du temps avec une croissance de 40% entre 2019 et 2020 et de 21% entre 2020 et 2021 (10,11). Ces traitements étant administrés en HDJ, cette augmentation du flux de patients a nécessairement eu un impact sur les services de soins et

les services de production des pharmacies hospitalières avec notamment la mention de saturation/tension des services (16). Par conséquent, les centres hospitaliers ont dû accroître leurs capacités d'HDJ et de mettre en place des outils de suivi et d'organisation des services (156,157). Les IPA ont par ailleurs largement participé à la réduction du temps de passage des patients à l'hôpital, et ce grâce à la consultation préalable la veille du traitement pour évaluer l'état général du patient et valider la possibilité de réaliser le traitement initié par l'oncologue (158,159). Le constat posé dans le livre blanc n'en ressort que renforcé 5 ans après. Des études sur les doses et les espacements d'administration sont actuellement en cours (136,160). Si la non-infériorité d'efficacité est démontrée, ces protocoles pourraient permettre de diminuer le nombre de passages à l'hôpital et donc améliorer la maîtrise des flux tout comme la mise à disposition en HAD (161).

Le deuxième défi abordé dans le livre blanc porte sur l'évolution des compétences et des connaissances des acteurs, la moitié (2.1 et 2.2) des critères compris dans la catégorie consensus et impact fort de notre étude. Ces critères font l'objet d'un consensus pour la période d'apprentissage mais également en routine. Par conséquent, il reste aujourd'hui nécessaire de former des acteurs et d'accroître les connaissances sur les immunothérapies, notamment chez les jeunes praticiens (162). Les compétences et connaissances des acteurs ont été largement modifiées compte tenu du profil particulier des EIs pouvant toucher l'ensemble des organes associés à ces molécules, parfois de façon chronique ou retardé. Selon les publications identifiées, la proportion de patients atteints d'EIs auto-immuns est très variable puisqu'elle est comprise entre 20 et 80% (57,58). Parmi les EIs observés, jusqu'à 40% deviendraient chroniques (163). De plus, il semblerait que des EIs puissent apparaître à long terme, chez potentiellement 30% des patients après l'arrêt de leurs traitements (164–167). Par conséquent, les oncologues et spécialistes d'organes ont dû se former et échanger avec les internistes, les immunologistes ou d'autres spécialistes d'organes pour comprendre les EIs et adapter la prise en charge. Les collaborations entre les professionnels de santé ont également été renforcées par la création de réseaux d'experts ou de RCP pour l'évaluation des EIs (168). De nombreuses recommandations existent aujourd'hui pour la prise en charge des EIs grâce aux retours d'expérience des RCPs et de la pratique clinique (60,169,170). La gestion des patients dans les nouvelles indications est plus aisée pour les professionnels puisqu'ils bénéficient de la littérature et du savoir des professionnels des autres indications. Toutefois, avec la mise à disposition en HAD dans certains

cas, la formation des professionnels de HAD a été nécessaire et doit continuer tout comme le partage d'informations avec les professionnels de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux etc.). Ainsi, le constat établi par le livre blanc est toujours observé aujourd'hui même si la connaissance autour des immunothérapies s'est enrichie grâce aux diplômés universitaires, aux RCP, aux réseaux d'experts et à la pratique clinique.

Le dernier défi rapporté par le livre blanc est de favoriser l'accès des patients aux traitements. Dans celui-ci, la nécessité d'accélérer l'accès aux essais cliniques et d'améliorer le processus réglementaire de mise sur le marché est décrite. Ces points n'ont pas été rapportés dans notre étude et comme évoqué dans le chapitre 1, la mise en place de l'accès précoce favorise largement un accès plus rapide aux traitements. Le livre blanc décrit également la nécessité de faire évoluer les mécanismes de financement de l'innovation thérapeutique. Dans notre étude, le critère le plus proche de cette notion correspond à l'impact sur les modalités, la nature ou l'origine des financements des acteurs (2.6) qui ne fait pas consensus mais possède un impact fort. Il a notamment été mentionné le financement de l'article 51 pour l'utilisation des immunothérapies en HAD mais également le financement des infirmiers de parcours, correspondant à des financements innovants pour une partie du parcours. Des problématiques persistent pour les établissements comme la prévision des dépenses à venir sur ces traitements. Ces notions de financements ne sont toutefois pas propres aux immunothérapies.

Notre étude a fait ressortir deux critères pour lesquels il existe un consensus d'impact liés aux immunothérapies mais qui n'étaient pas abordées dans les défis du livre blanc : les conditions de vie ou de travail des acteurs (2.5) ainsi que les relations sociales, professionnelles et vis-à-vis de la société (3.3). En effet, les immunothérapies ont permis d'améliorer le pronostic du cancer avec l'arrivée de long-survivants. Par conséquent, un changement de la perception du cancer et la notion d'espoir sont ressortis. L'amélioration du pronostic des patients participe à une évolution favorable des relations familiales et sociales. Toutefois, peu d'études sont disponibles sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités par immunothérapie et de leurs aidants.

Cette étude comprend des limites notamment liées à la connaissance de la cartographie de la HAS. En date de rédaction de ce manuscrit, la HAS n'avait pas publié de directives pour la

sélection des critères ayant un impact et la réalisation des études d'impacts organisationnels. Par conséquent, nous avons dû créer une méthodologie pour définir le nombre d'entretiens nécessaires, l'intensité du consensus et la pondération de l'impact. Ces choix ont été réalisés à partir de sources de la littérature. Pour ce qui est du nombre d'entretiens requis, les recommandations des analyses qualitatives à partir d'entretiens préconisent un minimum de 20 entretiens et la possibilité de les arrêter après obtention de la saturation des informations (171–173), ce qui a été respecté dans notre étude. La définition du consensus a été élaborée à partir d'études Delphi recommandant un seuil minimal de 75%. L'absence de recommandations pour l'intensité de l'impact nous a poussé à définir le seuil de façon arbitraire mais ce choix a été testé en analyse de sensibilité et les résultats sont restés similaires. Aussi, même si les résultats pourraient être jugés comme irrecevables par les autorités de santé, en l'absence de recommandations de leur part, nos résultats suivent les recommandations identifiées dans la littérature. Par ailleurs, un biais de représentativité des catégories d'acteurs interrogés peut émerger puisque seuls des professionnels de santé ou des personnes impliquées dans des associations de patients ont été interrogés. Cependant, lors de l'analyse des résultats, les réponses des médecins et des autres professionnels (comprenant une majorité de professionnels de santé) étaient similaires pour la majorité des critères (n=13/16). Il semble tout de même important de prendre en compte des retours d'experts sur les notions de financement, d'inégalités sociales ou d'empreinte environnementale issus d'autres secteurs que celui de la santé. De plus, les acteurs interrogés ne connaissaient pas la cartographie lors de leur participation à l'étude ce qui a pu entraîner des difficultés de compréhension de certains critères. Un risque de biais existe également car nous n'avons interrogé que des professionnels ayant accepté de participer au projet, et donc intéressés ou sensibilisés par les problématiques d'organisation de soins.

Cette première étude évaluant l'impact organisationnel d'une classe thérapeutique à l'aide de la cartographie proposée par la HAS, nous a permis de confirmer certains défis décrits dans le livre blanc mais également d'identifier d'autres impacts liés aux immunothérapies. Bien que les immunothérapies aient transformé la prise en charge de référence dans la majorité des cas (84%), cette classe thérapeutique présente de nombreux impacts organisationnels qui nécessitent d'être évalués ou discutés plus largement. Si la cartographie de la HAS a été créée pour l'évaluation des impacts organisationnels à l'échelle d'une molécule dans une indication donnée, elle nous a permis ici d'étudier les impacts organisationnels de la classe des anti-PD(L)1

dans son ensemble. Pour cette classe thérapeutique, une évaluation globale était pertinente puisque l'augmentation du nombre d'indications dans lesquelles les immunothérapies sont disponibles en France sont la cause de nombreux impacts tels que la tension des HDJ mentionnée dans le critère 2.3. L'évaluation a été réalisée en 2021 et nécessitera potentiellement d'être actualisée lorsque plus d'indications seront remboursées notamment dans des stades plus précoces ou si l'administration est réalisée par voie sous-cutanée. Cette nouvelle modalité d'administration dans les années à venir pourrait permettre une prise en charge en ville et changer le parcours de soin des patients (174–176). Les notions d'impacts organisationnels peuvent évoluer au cours de temps et certains sujets peuvent prendre de l'importance comme la notion d'empreinte écologique qui prend une place majeure dans la société.

Les notions d'impact organisationnel prennent également de l'importance dans les évaluations des technologies de santé. L'EUnetHTA a ainsi publié un modèle d'évaluation des produits de santé (177). Celui-ci comprend des items portant sur l'organisation des systèmes de soins et les aspects sociaux. Une partie des critères présentés dans la partie organisationnelle est prise en compte dans l'évaluation française, dans les dossiers d'impact budgétaire et médico-économique ou dans la cartographie d'impact organisationnel. Les critères non pris en compte sont ceux relatifs aux systèmes de santé décentralisés, au management et à la culture. L'intégration des notions organisationnelles est en effet hétérogène selon les pays (178). Les évaluations par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) intègrent largement dans leur évaluation pour le remboursement des produits de santé les notions organisationnelles relatives au parcours de soins, aux ressources nécessaires, à la formation des acteurs et à la prise en charge (179). Le modèle proposé par l'EUnetHTA n'est pas applicable dans sa totalité pour l'ensemble des pays mais reste une piste pertinente pour intégrer l'impact sur les organisations de soins dans les évaluations par les autorités de santé nationales. Des questions restent à étudier notamment sur l'échelle de l'évaluation. En effet, au-delà des différences entre les pays, les organisations diffèrent entre les hôpitaux d'un même pays ou d'une même région. En conclusion, cette étude a démontré l'impact organisationnel des immunothérapies et l'importance d'étudier les impacts à l'échelle d'une classe thérapeutique et à long terme pour éviter de sous-estimer les conséquences des traitements avec de multiples indications. Il est primordial que les hôpitaux anticipent les futurs flux de patients avec les prochaines indications en cours de remboursement, les possibles protocoles d'espacement d'administration et

l'hospitalisation à domicile, et ce afin d'anticiper une saturation des services de soin et s'assurer d'une bonne allocation des ressources. Les données du livre blanc et la description des impacts identifiés dans la littérature et lors des entretiens nous poussent cependant à approfondir certains critères. En effet, bien que l'impact sur le type ou la fréquence d'utilisation des produits ou matériels (1.5) ne soit pas ressorti dans nos travaux, l'impact sur la durée et la fréquence (1.2) qui participe à des conséquences sur l'ordonnancement et la planification pour les structures de soins (2.3) et entre celles-ci (2.4) a possiblement des conséquences sur les consommations de ressources matérielles et humaines. De plus, l'évaluation de l'impact financier des immunothérapies est toujours réalisée à l'échelle du médicament et non celle de l'indication. Les coûts sont étudiés dans leur globalité et l'évolution des consommations au cours du temps alors que les immunothérapies ont participé à l'amélioration du pronostic des patients à long terme et potentiellement permis une diminution des consommations de soins. Par ailleurs, les protocoles d'espacement d'administration pourraient être une solution pour diminuer la tension des HDJ et mériteraient d'être quantifiés. Enfin, les immunothérapies semblent avoir eu un impact sur la qualité et les conditions de vie des acteurs (2.5) et les relations avec la société (3.4) et ne sont pourtant que peu documentés. Le prochain chapitre porte sur des propositions de quantification de certains impacts organisationnels et économiques à long terme des immunothérapies.

## 11 CHAPITRE 4 : QUANTIFICATION DES IMPACTS ECONOMIQUES ET ORGANISATIONNELS DES IMMUNOTHERAPIES DANS LES CANCERS AVANCES

---

Le deuxième chapitre de cette thèse a permis de démontrer les bénéfices majeurs apportés par les immunothérapies à l'échelle de la population traitée. Dans le troisième chapitre, nous avons identifié les impacts organisationnels liés aux immunothérapies depuis leur mise sur le marché jusqu'en 2021. Les principaux impacts sont relatifs aux capacités et compétences des acteurs pour mettre en œuvre le processus puisqu'ils font l'objet d'un consensus d'impact ou étaient décrits comme ayant un impact fort. Cette catégorie comprenait des critères portant sur les compétences et l'expertise des acteurs, les capacités d'ordonnancement et de planification des structures de soins, les conditions de travail ou de vie des acteurs ou encore les modalités, la nature ou l'origine des financements. Les deux autres critères ayant obtenu un consensus d'impact ou décrits comme forts sont le rythme ou la durée du processus et les relations sociales professionnelles ou vis-à-vis de la société dans son ensemble. Comme évoqué par les acteurs interrogés dans le chapitre précédent, les immunothérapies ont en moyenne augmenté la durée de traitement du cancer des patients compte tenu de l'amélioration du pronostic et du traitement jusqu'à progression dans la plupart des cas. La fréquence d'administration est très variable selon les indications. L'augmentation de la durée de prise en charge des patients concoure, avec l'augmentation de l'incidence des patients atteints de cancer, à l'augmentation du nombre de patients pris en charge en HDJ et donc la charge de travail des professionnels de santé. Toutefois, les immunothérapies ont contribué à une évolution de la perception du cancer et sont porteuses d'espoir pour les patients et leurs aidants (180,181). Ces différents impacts ne sont néanmoins que rarement évalués ou quantifiés.

Parallèlement, les rapports annuels sur les dépenses de santé et en particulier l'oncologie soulignent la part prépondérante et croissante de cette dernière dans les dépenses de santé notamment hospitalières (11). Les dépenses de la liste en sus sont en augmentation et les immunothérapies ont une place majoritaire leur croissance (182). En effet, les dépenses de la liste en sus liées aux médicaments anticancéreux ont augmenté entre 2020 et 2021 de 13,9%. Le montant remboursé des médicaments anticancéreux sur la liste en sus en 2021 s'élève à 3,8 milliards d'euros, dont 73% correspondent aux immunothérapies (11). Les dépenses liées aux immunothérapies ne sont jamais mises en parallèle du nombre de patients traités et des

bénéfiques cliniques. En effet, bien que les analyses médico-économiques de la HAS permettent d'évaluer le RDCR et donc d'estimer le coût supplémentaire pour une année de vie gagnée ou un QALY par patient sur un horizon temporel de vie entière, l'évolution des consommations de soins et des coûts au cours de la prise en charge n'est que peu étudiée. Des publications rapportent que les coûts de prise en charge des patients traités par chimiothérapie tendent à augmenter jusqu'au décès (183). Or, les immunothérapies ont permis d'améliorer le pronostic des patients et d'obtenir des réponses partielles ou complètes. De plus, ces traitements ont un profil différent de tolérance des chimiothérapies ou thérapies ciblées avec une nouvelle typologie d'EI en termes de nature et de sévérité. Ainsi, il est envisageable que les immunothérapies modifient l'intensité des soins au cours du suivi des patients et par conséquent permettent une diminution des consommations de soins. Cette possibilité est la preuve d'une nécessité d'améliorer les connaissances sur les parcours de soins des patients traités par immunothérapies à long terme.

Le cancer du poumon est le troisième cancer le plus fréquent en France avec environ 50 000 nouveaux patients chaque année et, le plus meurtrier (11). Le nombre de nouveaux cas a largement augmenté depuis 1990. Ce cancer possède l'un des taux de survie nette à 5 ans les plus faibles (20%). En France, cinq ICI (atezolizumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab et pembrolizumab) sont remboursées et inscrites sur la liste en sus dans le CBNPC dans des stades avancés ou métastatiques et à différentes lignes de traitement. Il s'agit chronologiquement de la deuxième tumeur où les immunothérapies ont été mises à disposition en France. Les alternatives thérapeutiques aux stades avancés ou métastatiques sont des chimiothérapies ou des thérapies ciblées avec des fréquences d'administration dépendantes de la molécule (184).

En parallèle, les cancers des voies aéro-digestives supérieures, également appelés carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, sont plus rares et approximativement 15 000 patients sont diagnostiqués chaque année (137). La première immunothérapie disponible dans cette tumeur en France est nivolumab depuis 2018. À ce jour, seules deux immunothérapies sont remboursées dans cette tumeur dans les stades avancés ou métastatiques. Le taux de survie à 5 ans est variable selon la localisation et le stade de la pathologie mais serait compris entre 25 et 65% (185). Au stade métastatique, les alternatives thérapeutiques des immunothérapies sont des chimiothérapies administrées en monothérapie ou en association avec des antinéoplasiques

(cétuximab) ou antimétabolites (methotrexate) de manière hebdomadaire ou toutes les deux semaines. Des traitements non médicamenteux tels que la chirurgie ou la radiothérapie sont également disponibles en alternative thérapeutique. Compte tenu des tailles différentes de population, du nombre d'immunothérapies disponibles et des différences d'alternatives thérapeutiques, ces deux tumeurs sont pertinentes pour réaliser à titre d'exemple des quantifications d'impacts économiques ou organisationnels.

Comme évoqué dans la partie 8.4.3, il existe de nombreuses sources de données complémentaires telles que les cohortes prospectives, les registres ou les bases médico-administratives. L'accès aux données médico-administratives est régi par la loi. En effet, tout acteur public ou privé peut accéder au SNDS pour des projets d'intérêt public à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé. Depuis juillet 2018, l'accès au PMSI a été simplifié grâce à la procédure appelée méthodologie de référence. La méthodologie de référence permet d'accélérer l'accès aux données du PMSI. L'une des méthodologies de référence (i.e. MR-006) permet l'accès au PMSI pour les personnes produisant ou commercialisant des produits de santé. Cependant, l'extraction des données doit être réalisée par un tiers sur une solution sécurisée.

Les objectifs de ce chapitre sont de proposer des quantifications d'impacts économiques et organisationnels des immunothérapies à long terme à partir en autres de ces sources de données complémentaires. La première étude sera une évolution des consommations de soins et des coûts de prise en charge des patients long-répondeurs atteints d'un CBNPC et traités par nivolumab. La deuxième étude permettra de quantifier l'évolution de la fréquence d'administration et de la durée de traitement par nivolumab comparativement aux traitements de référence dans le CBNPC et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Enfin, la dernière étude portera sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités par nivolumab pour un CBNPC et un carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Une analyse s'intéressera également à l'évolution de la qualité de vie de leurs aidants.

## 11.1 METHODES

Cette partie propose des exemples d'estimation à long terme des conséquences économiques et organisationnelles liées à la prise en charge par immunothérapies. Les données sont issues du PMSI ou de cohortes prospectives financées par le laboratoire Bristol Myers Squibb et d'hypothèses. Les exemples portent sur nivolumab dans la prise en charge du CBNPC et du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

### 11.1.1 Impact économique et évolution des consommations de soins

L'estimation de l'évolution des consommations de soins et des coûts de prise en charge du cancer du poumon a été réalisée à partir de la cohorte UNIVOC issues de données du PMSI.

#### 11.1.1.1 Identification de la population

UNIVOC est une cohorte rétrospective comprenant l'ensemble des patients ayant initié nivolumab dans le CBNPC en 2<sup>ème</sup> ligne et au-delà pendant la période d'accès dérogatoire (2015-2016) et ayant connu au moins un séjour hospitalier pour cancer du poumon avec le code CIM-10 C34\*. Les patients ont été identifiés dans le PMSI. Les patients étaient suivis de leur entrée dans la cohorte jusqu'à 2019 ou jusqu'au décès s'il était antérieur à la fin de suivi.

#### 11.1.1.2 Données collectées

L'ensemble des données ont été collectées dans le PMSI. Ce dernier regroupe les informations médicales et administratives de tous séjours hospitaliers au sein des établissements de santé publics ou privés. Les données relatives aux traitements de la liste en sus ou bénéficiant d'un accès dérogatoire sont également disponibles.

Les consommations de soins ont été étudiées pour chaque année de suivi sur la population totale suivie au cours du temps, soit de la première année à la quatrième, à travers la proportion de patients ayant nécessité au moins un passage à l'hôpital, le nombre moyen d'hospitalisations par an, la durée moyenne d'hospitalisation par an. Les résultats sont présentés au global et par catégorie. Les catégories de passages à l'hôpital ont été réparties comme suit : hospitalisation complète pour les patients passant au moins une nuitée à l'hôpital, hospitalisation de jour, consultation, passage aux urgences et hospitalisation à domicile. La durée des hospitalisations complètes a été identifiée dans le PMSI. Pour les hospitalisations de jour, les consultations et les urgences, des hypothèses ont été réalisées à partir d'avis d'experts. Il est estimé

que les patients passent une demi-journée pour l'HDJ ou les urgences et deux heures pour les consultations. Une analyse des caractéristiques et des consommations de soins a été portée chez les patients survivants au moins 3 ans.

Les coûts sont étudiés comme le coût moyen par patient par an et sont exprimés en Euros 2020.

#### *11.1.1.3 Analyses statistiques*

Les tendances d'évolution des consommations de soins et des coûts ont été évaluées à partir du test de Mann-Kendall, un test non paramétrique d'identification des tendances sur des séries de données temporelles.

Les données de consommation de soins et de coûts étaient censurées pour les patients ne présentant pas quatre ans de suivi à la fin de l'étude (2019). Afin de pallier ce phénomène, trois différentes analyses des coûts ont été réalisées : sans ajustement, patients non censurés uniquement et la méthode de Bang et Tsiatis (186). Cette dernière permet de considérer la censure dans l'estimation du coût pour éviter les biais dans la mesure où les coûts arrivant après la censure sont inconnus. Cette méthode s'appuie sur l'inverse de la probabilité d'être observé, correspondante à l'intervalle dans lequel le coût est apparu (187).

Pour les consommations de soins, il n'existe pas de méthode d'ajustement. Lors de l'analyse nous avons deux extractions d'UNIVOC avec des suivis différents (à fin 2018 et fin 2019). Dans la première extraction les données étaient complètes pour les deux premières années mais censurées sur la troisième. Dans la deuxième extraction, les données étaient complètes sur les trois premières années et censurées sur la quatrième. Par conséquent, nous avons comparé les données de la troisième année entre les deux extractions pour déterminer le poids de la censure. La différence de consommations de soins (exprimée en pourcentage) entre les deux extractions a été appliquée sur les données de la quatrième année pour en contrôler la censure.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R version 4.0.4.

### **11.1.2 Impact sur l'organisation des soins**

Dans cette partie, deux cas d'étude sur nivolumab dans le traitement du CBNPC et du carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont été réalisés. L'objectif était d'identifier l'impact sur

les services d'HDJ liés à l'augmentation de la durée de traitement avec les immunothérapies et au rythme d'administration différent des traitements comparateurs. L'étude repose sur les données du PMSI, les données à long terme des essais cliniques et les recommandations d'utilisation des traitements. Par ailleurs, des analyses en scénario ont été réalisées pour mesurer l'impact des protocoles d'espacement d'administration.

#### 11.1.2.1 Sources de données

##### 11.1.2.1.1 CBNPC

Les durées de traitement par nivolumab sont issues de la cohorte UNIVOC décrite dans la partie 11.1.1.1 Les patients étaient suivis de leur inclusion jusqu'en décembre 2020 ou jusqu'au décès, permettant un suivi de 5 ans.

Les durées de traitement du bras comparateur ont été approximées à partir des données à long terme de SSP des essais pivots CheckMate 017/057. Les courbes ont été digitalisées avec le logiciel Engauge Digitizer<sup>®</sup>. Sur le logiciel R<sup>®</sup>, l'algorithme de Guyot a été appliqué aux courbes digitalisées pour obtenir les données pseudo-individuelles (188). Les courbes Kaplan-Meier des courbes de durée de traitement et de SSP ont été reconstruites sur le logiciel R<sup>®</sup> grâce au package *ggplot*.

Le rythme d'administration de nivolumab et de son comparateur docétaxel est issu des recommandations, respectivement toutes les deux ou trois semaines (131,189).

Afin de réaliser une analyse de sensibilité avec un arrêt de traitement à 6 mois chez les patients en réponse partielle ou complète, cette proportion dans le bras nivolumab a été estimés à partir de la cohorte EVIDENS. Il s'agit d'une cohorte française, multicentrique, prospective financée par Bristol Myers Squibb incluant des patients traités par nivolumab dans le CBNPC de 2<sup>ème</sup> ligne et plus entre octobre 2016 et novembre 2017 (190).

##### 11.1.2.1.2 Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Les durées de traitement du nivolumab et des comparateurs ont été approximées à partir de courbes à long terme de durée de traitement de l'essai pivot CheckMate 141 (47).

Les courbes ont été digitalisées avec le logiciel Engauge Digitizer<sup>®</sup>. Sur le logiciel R<sup>®</sup>, l'algorithme de Guyot a été appliqué aux courbes digitalisées pour obtenir les données pseudo-

individuelles (188). Les courbes Kaplan-Meier des courbes de durée de traitement ont été reconstruites sur le logiciel R® grâce au package *ggplot*.

Le rythme d'administration de nivolumab et du bras comparateur (méthotrexate, docétaxel ou cétuximab) sont issues des recommandations soit toutes les deux semaines pour nivolumab et chaque semaine ou toutes les deux semaines pour les chimiothérapies (131,191). Une répartition similaire entre l'administration hebdomadaire et toutes les deux semaines a été retenue.

Afin de réaliser la même analyse de sensibilité que dans le CBNPC, la proportion de patients en réponse complète ou partielle a été identifiée dans les données de l'essai clinique pivot CheckMate 141 (47).

#### 11.1.2.2 Analyse des données

Les résultats sont présentés comme la différence entre nivolumab et le comparateur retenu dans l'indication en termes :

- de nombre d'administration (passage à l'hôpital) ;
- de la durée de traitement et ;
- de coût.

Nous avons identifié, à partir des courbes de durée de traitement et de SSP, la proportion de patients ayant arrêté leur traitement à chaque instant dans chaque bras de traitement sur l'ensemble du suivi. Nous avons ensuite calculé le nombre d'administrations qu'avaient reçues la proportion de patients en arrêt de traitement à chaque instant à partir des recommandations cliniques afin de connaître le nombre d'administrations total par patient. Finalement, la différence de nombre d'administrations aux différents temps entre nivolumab et son comparateur a été multipliée par le nombre de patients traités.

La différence de durée de traitement entre nivolumab et son comparateur a été calculée à partir des courbes de durée de traitement et de SSP reconstituées dans le logiciel R®. L'AUC de la durée de traitement pour nivolumab et son comparateur sur un horizon temporel de 60 mois dans le CBNPC et de 36 mois dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont été calculées à partir du package *MESS*. La différence de durée de traitement mesurée par l'AUC a été multipliée par le nombre de patients traités par nivolumab.

La différence de coût a été calculée à partir de la différence du nombre d'administrations annuelle. Cette différence a été multipliée par le tarif du GHM28Z07Z correspondant à une chimiothérapie pour tumeur, en séances de l'année.

Des analyses en scénario ont été réalisées à partir de protocoles d'espacement d'administration. Un protocole suggère d'arrêter la prise en charge lorsque les patients sont en réponse partielle ou complète après 6 mois de traitement tandis que le second propose d'espacer les administrations de nivolumab toutes les 4 semaines (136,160).

### 11.1.3 Impact sur la qualité de vie des patients et des aidants

Les données de qualité de vie des patients et des aidants sont issues des cohortes EVIDENS décrite dans la partie 11.1.2.1.1 et PRONiHN, deux cohortes prospectives, observationnelles et multicentriques financées par Bristol Myers Squibb. La cohorte PRONiHN inclue des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique en progression pendant ou après une thérapie à base de sels de platine et débutant un traitement par nivolumab.

Dans la cohorte EVIDENS, les patients atteints de CBNPC et traités par nivolumab remplissaient le questionnaire EQ-5D-3L & VAS. L'évolution du score moyen de l'EQ-5D-VAS par rapport à l'inclusion a été étudiée.

L'EQ-5D-3L est un questionnaire comprenant cinq dimensions : mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort et, anxiété et dépression. Les patients peuvent répondre à chaque item selon trois niveaux : pas de problème, problèmes modérés, problèmes sévères. L'ensemble des résultats donne lieu à un score sous forme de cinq chiffres consécutifs correspondant aux cinq réponses.

L'EQ-VAS est une échelle visuelle analogique permettant de quantifier l'état de santé général entre 0 le pire état de santé et 100 le meilleur.

Dans la cohorte PRONiHN, les patients remplissaient le questionnaire de qualité de vie FACT-H&N et l'EQ-5D-3L. Les questionnaires étaient complétés à l'inclusion, 6 semaines, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois. Les différences de qualité de vie des patients ont été évaluées entre

l'inclusion et 6 mois ainsi qu'entre l'inclusion et 1 an. Les différences de qualité de vie des patients ont été évaluées à partir d'un test de Student sur échantillons appariés.

Le FACT-H&N comprend le FACT-General (un questionnaire généralisé pour tous les cancers) et une sous-dimension spécialisée du carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Les sous-dimensions sont le bien-être physique, social et familial, émotionnel, fonctionnel et celle spécifique à l'indication comprenant chacune des items. Le score total est compris entre 0 le moins bon score et 148 le meilleur.

Les données de qualité de vie des aidants de la cohorte ProNiHN étaient collectées à partir du questionnaire CarGOQoL à l'inclusion et à 6 mois. Le CarGOQoL (*CareGiver Oncology Quality of Life Questionnaire*) est un questionnaire de qualité de vie des aidants en oncologie comprenant 10 dimensions pour lesquelles les scores sont compris entre 0 (le score le plus faible) et 100 (le meilleur score). Le questionnaire comprend une liste de 75 items correspondant aux dimensions suivantes : bien-être psychologique, fardeau, relation avec les services de santé, administration et finance, adaptation (coping), bien-être physique, confiance en soi, temps de loisir, support social et vie privée. L'ensemble des items sont présentés en annexes (Tableau A 10). Les scores de qualité de vie à l'inclusion ont été comparés à ceux de l'étude de validation du questionnaire CarGOQoL (192). Les différences de qualité de vie des aidants ont été évaluées entre l'inclusion et 6 mois à partir d'un test de Student sur échantillons appariés.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SAS version 9.4.

## 11.2 RESULTATS

### 11.2.1 Impact économique et évolution des consommations de soins

#### 11.2.1.1 Population d'étude

Au total, 10 452 patients atteints d'un CBNPC ont initié nivolumab entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2016. La cohorte était composée majoritairement d'hommes (71%) et l'âge moyen des patients à l'inclusion était de 64 ans. La plupart des patients étaient atteints d'un CBNPC d'histologie non épidermoïde (55%). La durée médiane de suivi était de 9,9 mois [Q1=3,5 ; Q3=24,2]. La durée médiane de traitement par nivolumab était de 2,8 mois [Q1=1,4 ; Q3=6,6].

Au cours de la 4<sup>ème</sup> année de suivi, 1630 patients étaient toujours disponibles pour l'étude des consommations de soins. Ces patients étaient principalement des hommes (67,7%). L'âge moyen à l'inclusion était de 62,3 ans. La durée médiane de traitement par nivolumab était 12,8 mois [Q1=4,8 ; Q3 = 28,3].

#### 11.2.1.2 Consommations de soins

La première année de suivi, 98,1% des patients se sont rendus à l'hôpital pour un séjour de jour (hospitalisation de jour, urgence, consultation) et 97,5% d'entre eux séjournaient au moins une fois la quatrième année. Les hospitalisations complètes ont concerné 76,8% des patients la première année et 37,4% la quatrième. Au global, la proportion de patients ayant connu au moins un séjour en hôpital de jour, une hospitalisation complète ou un passage aux urgences a diminué au cours du temps alors que la proportion de patients ayant au moins une consultation a augmenté au cours du temps (75,7% la première année contre 81% la dernière).

L'évolution du nombre de passages à l'hôpital par patient et par année est présentée dans la Figure 16. La première année de suivi, les patients se rendaient en moyenne 23,3 fois à l'hôpital quel que soit le motif. Le nombre moyen de passages par an et par patient tendait à diminuer au cours du temps pour atteindre la dernière année 13,2 séjours sans ajustement et 18,3 avec ajustement. Cette tendance à la diminution est observée entre la première année et la dernière année indépendamment de l'ajustement ( $p < 0,001$ ). La répartition par type de séjours ou passages est présentée dans la Figure 17. Les passages à l'hôpital en hospitalisation de jour représentent plus de 50% des séjours sur l'ensemble du suivi mais tendent à diminuer au cours du

temps. Les consultations représentent approximativement un tiers des passages à l'hôpital et sont la seule catégorie de soins tendant à augmenter au cours du temps. Le nombre de passages à l'hôpital aux urgences ou HAD par patient par an est inférieur à 1 sur les quatre ans de suivi.

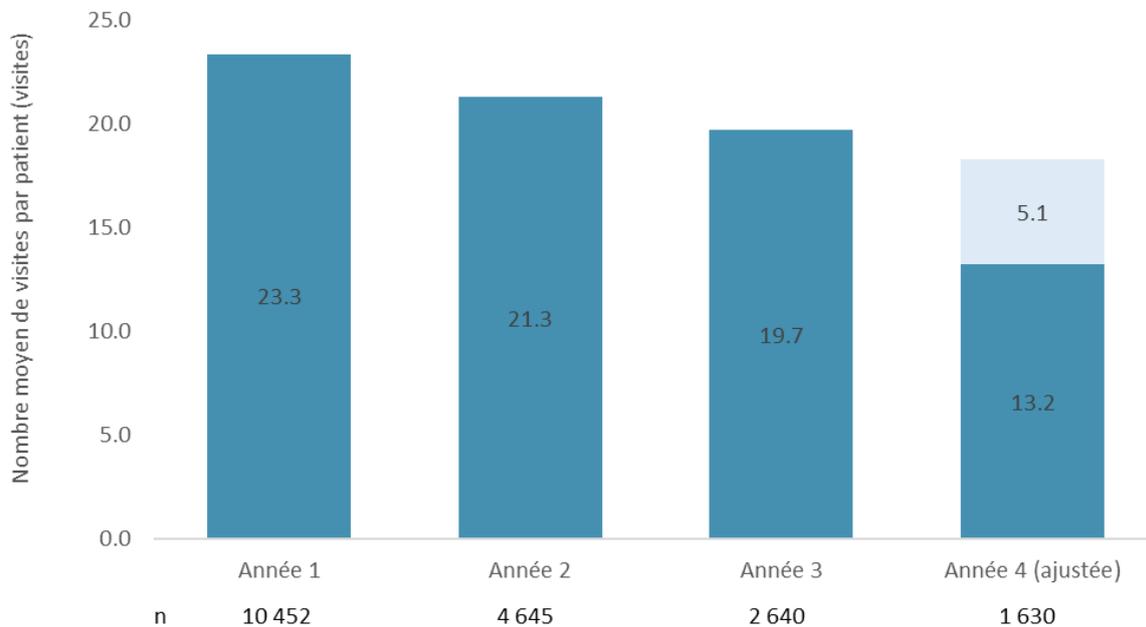


Figure 16 - Evolution du nombre moyen d'hospitalisations par patient

L'analyse complémentaire chez les patients survivants au moins trois ans complets (long-survivants) démontre également une diminution du nombre moyen de passages à l'hôpital par patient passant de 33,4 jours la première année à 13,2 la quatrième année sans ajustement. Le détail de l'évolution du nombre de passages moyen par patient au cours du temps est présenté en annexes (Figure A 3).

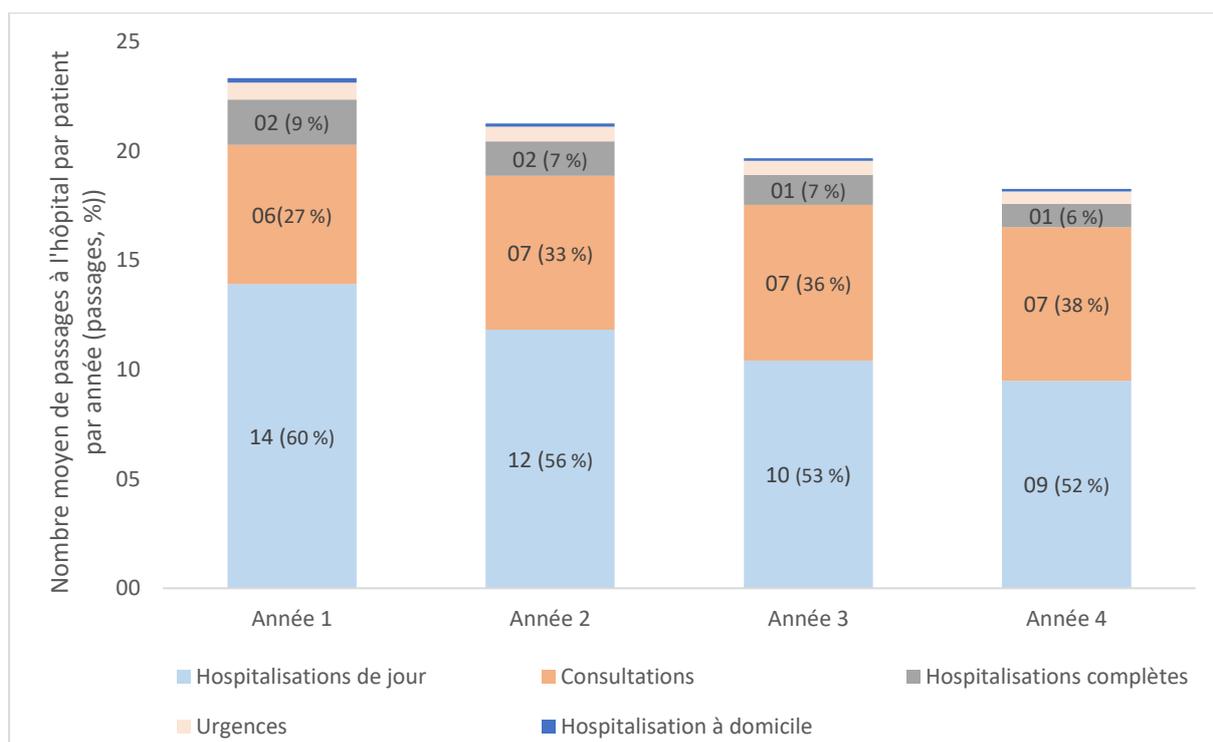


Figure 17 - Evolution du nombre de passages à l'hôpital par patient par année de suivi et par type de venue

L'évolution du temps passé à l'hôpital est présentée dans la Figure 18. Le temps passé à l'hôpital tendait également à progressivement diminuer passant de 36 jours la première année à 20,5 la dernière ( $p < 0,001$ ). Le temps passé à l'hôpital est principalement causé par les hospitalisations complètes qui contribuent à 63% du temps la première année et 57% la dernière. La deuxième catégorie participant le plus à la durée passée à l'hôpital correspond aux hospitalisations de jour. La HAD, les consultations et les passages aux urgences représentent moins de 5 jours par patient et par an sur l'ensemble du suivi.

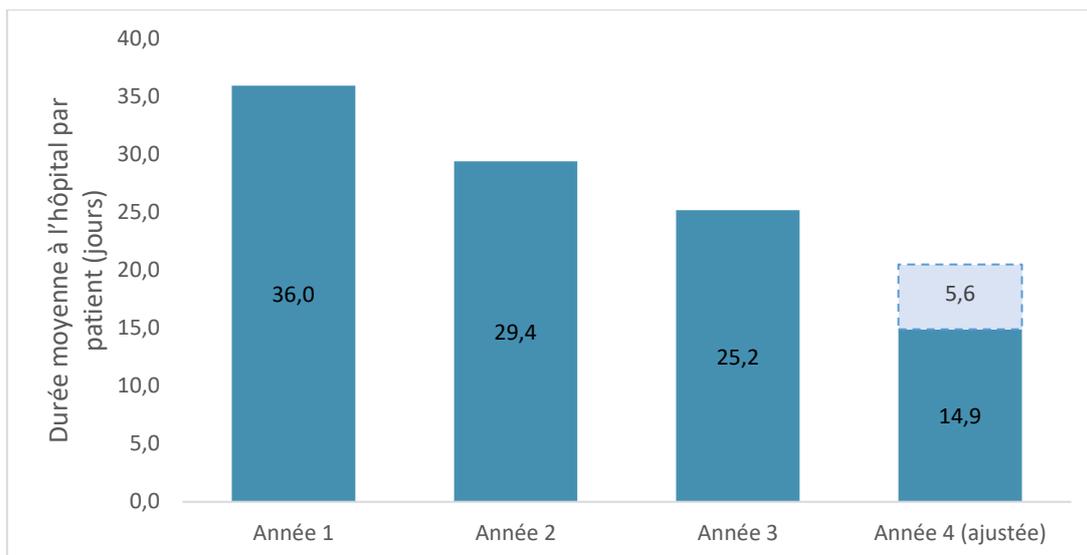


Figure 18 - Evolution de la durée moyenne passée à l'hôpital par patient

L'analyse complémentaire chez les patients long-survivants montre une tendance de diminution de la durée moyenne d'hospitalisation par patient passant de 21,3 passages la première année à 14,9 la quatrième année sans ajustement. Le détail de l'évolution de la durée moyenne d'hospitalisation par patient au cours du temps est présenté en annexes (Figure A 4). La moindre diminution est liée aux hospitalisations complètes dont la durée tend à croître.

#### 11.2.1.3 Coût moyen par patient

La diminution des consommations de soins s'observe également dans les coûts moyens par patient, quel que soit la méthode d'estimation. L'évolution du coût moyen par patient selon les méthodes de calcul est présentée dans la Figure 19. Le coût moyen par patient passe de 44 404 euros la première année à 18 841 la dernière année lors de l'analyse sans ajustement. Lors de l'estimation chez les patients non censurés, le coût moyen passe de 45 033 à 19 441 euros par patient. L'estimation avec la méthode de Bang & Tsiatis présente un coût moyen par patient de 45 002 euros la première année de suivi et 28 931 euros la dernière.

Les molécules de la liste en sus représentent le principal poste de coût sur l'ensemble du suivi (>55%). Les hospitalisations complètes représentent 20,9% des coûts la première année et 18,5% la dernière. Les hospitalisations de jour participent à 12,7% des coûts la première année

et 14,6% la dernière. La répartition des coûts au cours du temps est présentée en annexes (Tableau A 11).

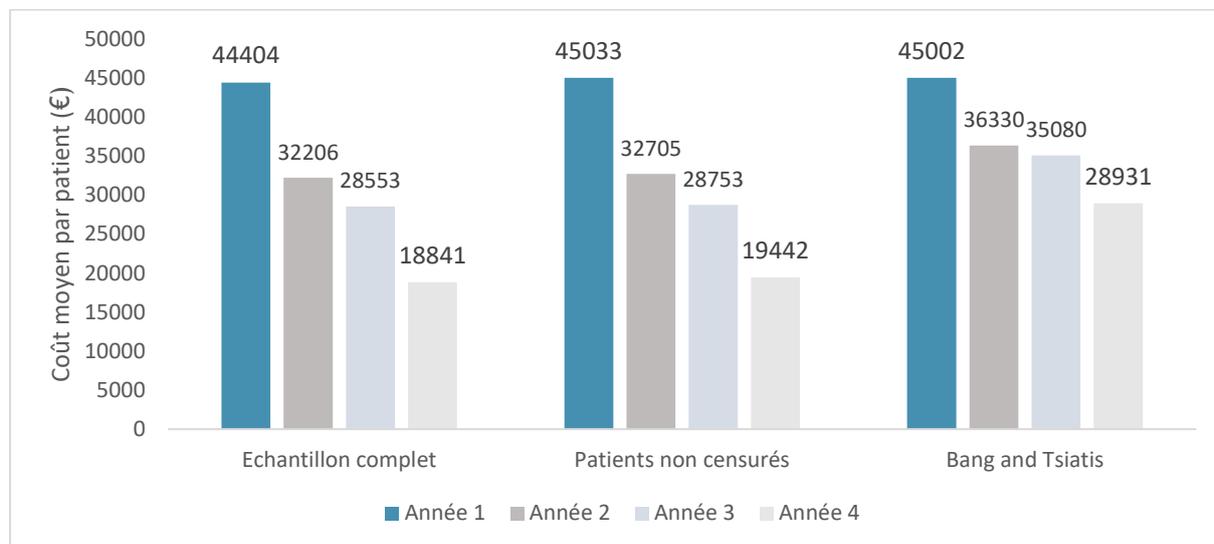


Figure 19 - Evolution du coût moyen par patient selon les méthodes d'estimation des coûts censurés

## 11.2.2 Impact sur la fréquence ou durée de traitement et conséquences sur les services de soins

### 11.2.2.1 Nivolumab en 2ème ligne de traitement du CBNPC

Au total, entre 2015 et 2020, 38 637 patients ont initié nivolumab pour le traitement de leur CBNPC.

La durée supplémentaire de traitement, la différence de fréquences d'administration et l'impact sur le coût d'administration par année et au total sont présentés dans le Tableau 9.

Une durée supplémentaire de traitement de 1,01 mois en moyenne a été observée, à partir des calculs de différence d'AUC des courbes de durée de traitements de la cohorte UNIVOC pour nivolumab et de SSP des essais cliniques CheckMate 017/057 pour docétaxel. Au-delà de 36 mois, aucun patient n'était traité dans le bras docétaxel alors que 2,6% des patients sont toujours sous traitement dans le bras nivolumab. Au total, entre 2015 et 2020, pour les 38 637 patients ayant initié nivolumab, le traitement a contribué à 13 905 mois supplémentaires de traitement comparativement à une prise en charge par docétaxel.

Sur la période, nivolumab a généré 92 895 séances supplémentaires d'administration comparativement à docétaxel.

Le tarif d'une séance d'administration de chimiothérapie en HDJ est compris entre 360 et 382 euros sur la période. Le nombre de séances supplémentaires liées à la mise à disposition de nivolumab entraîne un surcoût budgétaire de plus de 35 millions d'euros.

*Tableau 9 - Estimation de la différence de durée de traitement, fréquence d'administration et tarif entre un traitement par nivolumab et par chimiothérapie (CBNPC)*

<b>Année d'initiation</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre de patients initiant nivolumab</b>	3 050	7 402	8 873	8 786	6 906	3 621	<b>38 637</b>
<b>Durée supplémentaire (mois)</b>	-2 272	-4 516	-2 825	7 059	6 931	4 668	<b>9 045</b>
<b>Différence de fréquence d'administration (visites)</b>	2 770	11 128	22 653	24 791	19 428	12 124	<b>92 895</b>
<b>Différence de coût des administrations (€)</b>	1 057 241	4 246 625	8 644 632	9 460 661	7 413 774	4 626 739	<b>35 449 673</b>

Les résultats de l'analyse de sensibilité sur la durée et la fréquence de traitement avec l'application de protocoles en cours d'étude sont présentés en annexes (Tableau A 12).

#### *11.2.2.2 Nivolumab en 2ème ligne de traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.*

Au total, entre 2018 (année de remboursement en France) et 2020, 6 066 patients ont initié nivolumab dans cette indication.

La durée supplémentaire de traitement, la différence de fréquence d'administration et l'impact sur le coût d'administration par année et au total sont présentés dans le Tableau 10.

A partir des calculs de différence d'AUC de nivolumab et ses comparateurs de l'essai clinique, la durée moyenne supplémentaire de traitement des patients pris en charge par nivolumab était de 2,46 mois. Au-delà de 12 mois de suivi, aucun patient du bras chimiothérapie au choix de l'investigateur n'était traité alors que 10,89% des patients du bras nivolumab étaient

toujours sous traitement. Parmi ces derniers, la durée moyenne de traitement supplémentaire était de 8 mois. Au total, nivolumab a permis entre 2018 et 2020 de traiter des patients pendant 7 672 mois supplémentaires.

Dans cette indication, compte tenu d'un rythme d'administration moins fréquent de nivolumab comparativement aux autres traitements, celui-ci a permis en 2018 d'éviter 3 542 passages à l'hôpital pour une administration de traitement. Toutefois, compte tenu de l'augmentation de la durée de traitement, nivolumab a conduit entre 2018 et 2020 à 744 passages supplémentaires à l'hôpital au cours du suivi pour 6 066 patients ayant initié le traitement. Cette différence de fréquence se traduit par un surcoût de 276 752 euros.

Tableau 10 - Estimation de la différence de durée de traitement, fréquence d'administration et tarif entre un traitement par nivolumab et par chimiothérapie (carcinome épidermoïde de la tête et du cou)

<b>Années</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre de patients initiant nivolumab</b>	1 432	2 506	2 128	<b>6 066</b>
<b>Durée supplémentaire (mois)</b>	142	2 360	5 172	<b>7 674</b>
<b>Différence de fréquence d'administration (n)</b>	-3 542	-1 491	5 777	<b>744</b>
<b>Différence tarif d'administration (€)</b>	-1 276 584	- 539 125	2 092 280	<b>276 752</b>

Les résultats de l'analyse de sensibilité sur la durée et la fréquence de traitement avec l'application de protocoles en cours d'étude sont présentés en annexes (Tableau A 13).

### 11.2.3 Impact sur les relations sociales, professionnelles ou sociétale, les conditions de vie ou de travail des acteurs

Dans le cas du CBNPC métastatique traité par nivolumab, la qualité de vie des patients a été étudiée en vie réelle à partir de la cohorte EVIDENS (n=1421) (190). La qualité de vie globale tend à augmenter au cours du temps. Toutefois, la proportion de patients dont la qualité de vie au regard de la mobilité et des activités quotidiennes est stable ou améliorée tend à diminuer entre l'initiation du traitement et 24 mois plus tard.

Dans le cas du carcinome épidermoïde de la tête et du cou traité par nivolumab, la qualité de vie des patients et des aidants a été étudiée dans la cohorte PRONiHN. Cette dernière comprend 487 patients dont une majorité d'hommes (81,5%). La moyenne d'âge à l'inclusion était de 64,4 ans. Parmi eux, 292 patients (60,0%) ont mentionné la présence d'un aidant.

354 d'entre eux ont rempli des données de qualité de vie à l'inclusion. Cependant, 127 (26,1%) ont rempli des données de qualité de vie à l'inclusion et à 6 mois dont 121 ont rempli le FACT-

H&N aux deux temps et 116 l'EQ-5D-3L. Des données de qualité de vie étaient disponibles à l'inclusion et un an après chez 64 patients pour le FACT-H&N et 65 pour l'EQ-5D-3L.

L'évolution des scores totaux du FACT-H&N et EQ-5D-3L entre l'inclusion, 6 mois et 1 an est présentée dans le Tableau 11. La qualité de vie de 121 patients ayant complété le FACT-H&N a été étudiée entre l'inclusion et 6 mois après. Le score global diminue de manière significative (-4,6 ; p=0,003). Cette baisse significative n'est pas identifiée chez les 64 patients ayant complété les données du FACT H&N à l'inclusion et 1 an (-2,3 ; p=0,292). Les résultats de l'EQ-5D-3L montre une baisse significative de la qualité de vie entre l'inclusion et 6 mois (-0,1 ; p=0,004) mais une stabilité entre l'inclusion et 1 an.

Tableau 11 - Evolution de la qualité de vie des patients de la cohorte PRONiHN

		Inclusion	6 mois	Test apparié p	Inclusion	1 an	Test apparié p
<b>FACT-H&amp;N</b> Score total [0 – 100]	Nombre analysé	121			64		
	Moyenne (±ET)	97,6 (± 21,7)	93,0 (± 22,1)	0,0028	100,2 (± 21,5)	97,9 (± 20,8)	0,2919
<b>EQ-5D-3L</b> Score d'utilité [0 – 1]	Nombre analysé	116			65		
	Moyenne (±ET)	0.7 (± 0.2)	0.6 (± 0.3)	0.0039	0.7 (± 0.2)	0.7 (± 0.3)	0.5455

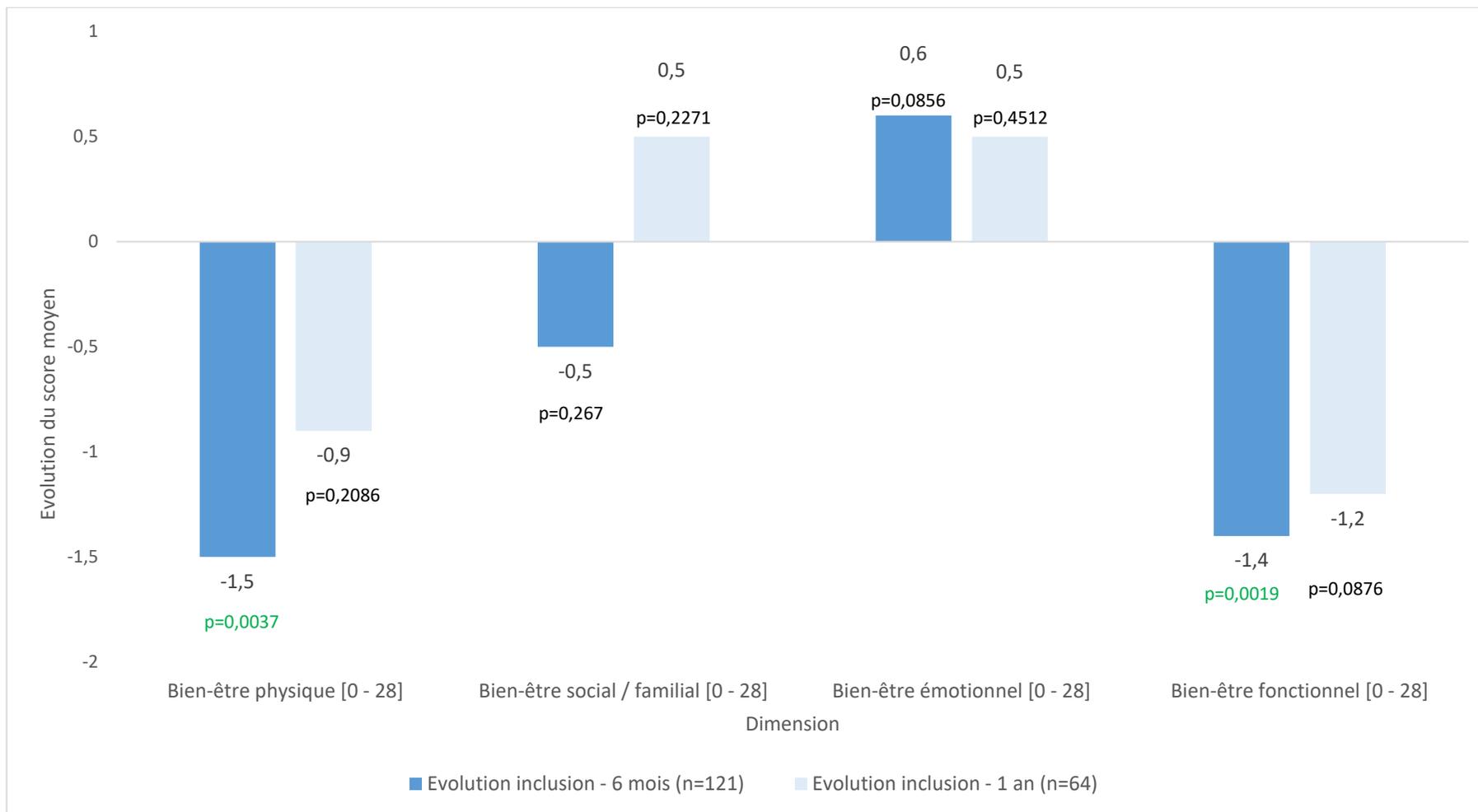


Figure 20 - Evolution du score moyen de qualité de vie par sous-dimension FACT-H&N

L'évolution moyenne des scores de qualité de vie par dimension du FACT-H&N entre l'inclusion et 6 mois ou l'inclusion et 1 an est présentée dans la Figure 20. Le score moyen diminue significativement à 6 mois pour les dimensions bien-être physique (médiane = -1,5 ;  $p = 0,004$ ) et fonctionnel (médiane = -1,4 ;  $p=0,002$ ). Le bien-être social, familial et émotionnel n'était pas significativement différent. La qualité de vie n'était pas significativement différente entre l'inclusion et 12 mois peu importe la dimension étudiée.

Parmi les 292 aidants identifiés, 258 ont consenti de participer à l'étude. Des données de qualité de vie ont été remplies à l'inclusion par 184 (71,3%) aidants. Le score global moyen à l'inclusion était inférieur au score de référence de validation du questionnaire ( $62,2 \pm 12,8$  versus  $65,0 \pm 14,0$  ;  $p=0,005$ ).

Le CarGOQoL a été complété par 48 aidants à l'inclusion et à 6 mois. Les scores de qualité de vie des aidants par dimension, à l'inclusion et à 6 mois sont présentés dans la Figure 21. La moyenne de qualité de vie n'a pas évolué de façon significative hormis pour le bien-être psychologique qui a augmenté, passant de 48,3 ( $\pm 27,8$ ) à l'inclusion à 52 ( $\pm 28,2$ ) à 6 mois ( $p=0,027$ ) et la relation avec les systèmes de santé qui a diminué passant de 62 ( $\pm 23,6$ ) à l'inclusion à 53,1 ( $\pm 25,7$ ) à 6 mois ( $p=0,045$ ).

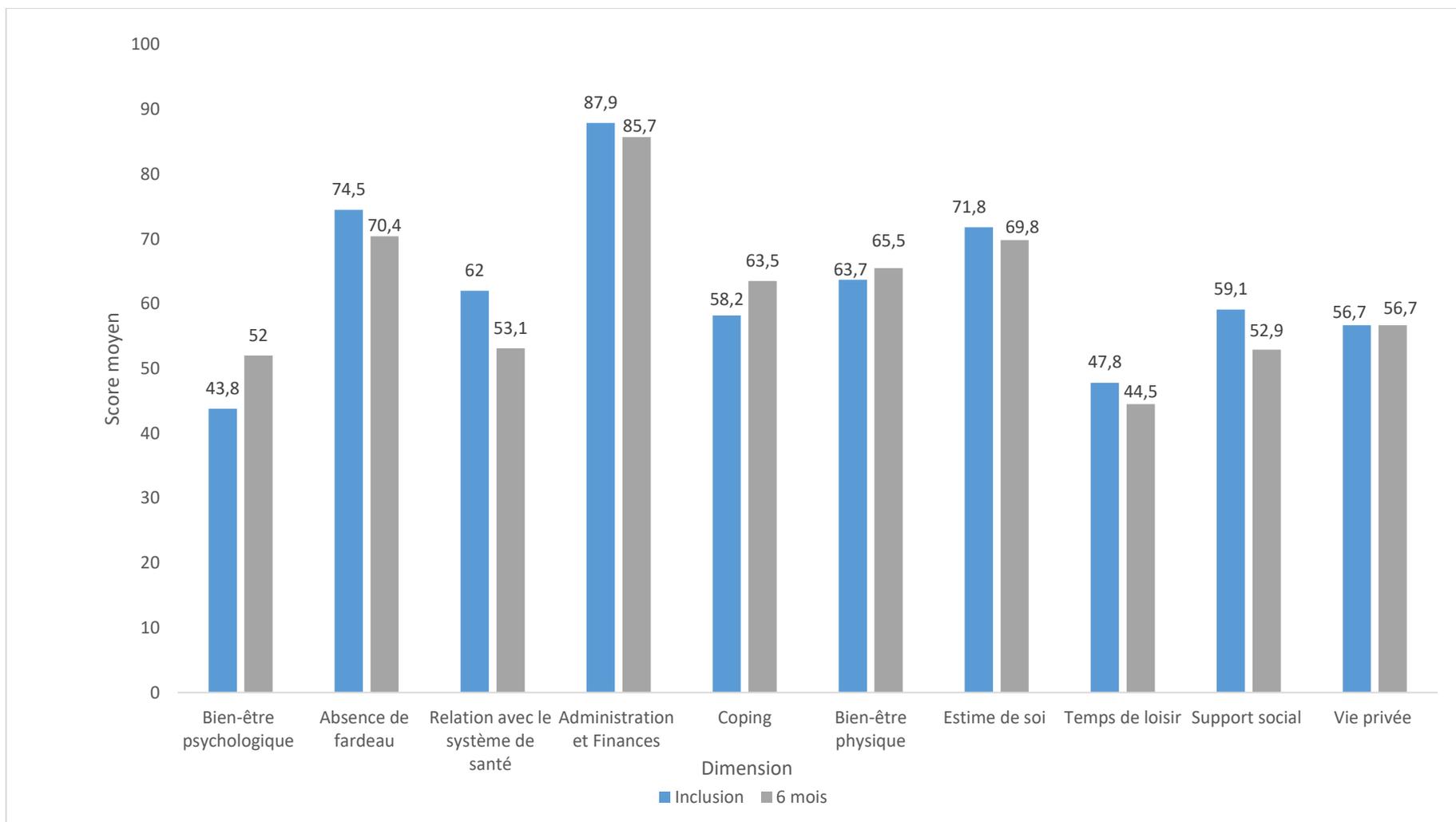


Figure 21 - Score moyen de qualité de vie des aidants par dimension entre l'inclusion et 6 mois (n=48)

## 11.3 DISCUSSIONS

Cette partie avait pour objectif de proposer des cas d'étude de l'estimation à long terme des principaux impacts organisationnels et économiques des immunothérapies dans les cancers avancés. Ces exemples sont des opportunités de réfléchir et quantifier les impacts ultérieurement à la mise sur le marché des produits et donc en vie réelle.

La première étude de ce chapitre a montré une diminution des consommations de soins et des coûts sur un horizon temporel de 4 ans chez les patients traités par nivolumab dans la prise en charge de leur CBNPC.

Le nombre moyen d'hospitalisations est passé de 23,3 la première année à 18,1 la dernière. L'ensemble des catégories de prise en charge hospitalière ont connu une décroissance à l'exception des consultations, potentiellement liées à une évolution de la prise en charge de l'HDJ aux consultations. En parallèle de la diminution du nombre de passages à l'hôpital, les patients restaient également moins longtemps hospitalisés. Ces résultats suggèrent une diminution de l'intensité de la prise en charge des patients au cours du suivi. Peu d'études se sont intéressées à l'évolution des consommations de soins au cours du temps dans la prise en charge du CBNPC et la plupart concernait les chimiothérapies. Une étude néerlandaise, qui a évalué les consommations de soins de 28 patients traités en 2<sup>ème</sup> ligne par une chimiothérapie, présentait un nombre de visites à l'hôpital par patient et par an supérieur à notre étude (193). De plus, cette étude mentionne une durée d'hospitalisation similaire à la première année de notre étude (36,6 jours contre 36 jours) incluant les hospitalisations et les visites à l'hôpital. Une autre étude conduite dans 8 pays européens estime que les patients atteints de CBNPC passent entre 15,6 et 17,5 jours à l'hôpital par année ou jusqu'au décès (194). Ces résultats sont peu comparables à ceux de notre étude puisqu'ils excluent les visites à l'hôpital (HDJ, passage aux urgences) et sont antérieurs à l'arrivée des immunothérapies. Deux études américaines plus récentes et intégrant les immunothérapies se sont intéressées aux durées d'hospitalisation. La première étude détaille que les HDJ constituent, comme dans notre étude, la principale raison de passages à l'hôpital (195). De plus, la durée d'hospitalisation par patient et par an était de 33,4 jours, soit très proche des résultats que nous avons estimés dans notre étude. La seconde étude s'intéresse à l'évolution des consommations de soins avant et après la mise sur le marché des immunothérapies (196). Les auteurs présentent également des résultats similaires à notre

étude sur le nombre d'hospitalisations complètes (1,7 par patient par an). Ils soulignent par ailleurs que l'introduction des immunothérapies a permis de diminuer le nombre d'hospitalisations et de passages aux urgences.

Le coût moyen par patient tendait également à diminuer au cours du temps, quelle que soit la méthode d'estimation utilisée. La première année les trois méthodes présentent des coûts similaires compris entre 44 404 et 45 002 euros. Les années suivantes, les méthodes présentent des coûts moyens par patient différents. La méthode de Bang et Tsiatis est celle proposant les coûts moyens par patient les plus élevés. Lors de la dernière année de suivi, le coût moyen par patients est compris entre 18 841 et 28 931 euros. Le coût moyen par patient et par an des deux premières années de notre étude est supérieur aux études précédentes (197). Le rapport Charges et Produits 2020 de l'Assurance Maladie estime que les coûts de prise en charge de cette pathologie augmentent compte tenu de l'arrivée de nouveaux traitements et de l'amélioration du pronostic (198). Il estime en 2017 un coût moyen par patient indépendamment du stade d'environ 20 000 euros, un résultat proche de celui estimé dans une cohorte italienne (199). Toutefois, les dépenses sont plus élevées pour les cancers métastatiques et tendent à augmenter jusqu'au décès (183). Notre étude s'intéressant à des patients ayant un cancer métastatique et étant traités en deuxième ligne, ces derniers ont un pronostic plus pessimiste que les patients avec un stade plus précoce et présentent donc un coût plus élevé.

La deuxième étude de ce chapitre s'intéresse à la différence de fréquence d'administration et de durée de traitement par nivolumab comparativement aux anciens traitements de référence dans le CBNPC et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. En effet, comme le mentionnait le livre blanc en 2017, il existait un défi relatif à l'augmentation du flux de patients à l'hôpital compte tenu de l'augmentation des durées de traitements, du nombre d'indications dans lesquelles les immunothérapies sont disponibles et de leur efficacité (76). Notre étude d'identification des impacts organisationnels liés aux immunothérapies, présentée dans le chapitre 3, a de nouveau montré un fort impact de l'ordonnancement et de la planification des structures de soins. Certaines sources mentionnent une augmentation du nombre de fauteuils des HDJ depuis l'arrivée des immunothérapies (156) mais aucune étude n'a estimé l'augmentation du nombre de passages à l'hôpital à l'échelle de la population traitée. Dans le cas de nivolumab indiqué en 2<sup>ème</sup> ligne et au-delà dans la prise en charge du CBNPC, entre 2015 et

2020, 38 637 patients ont été traités. Sur la période, ce traitement a entraîné 92 895 passages à l'hôpital comparativement au docétaxel, comparateur de l'essai clinique. Cette augmentation est liée à l'augmentation de la durée de traitement mais aussi à sa fréquence d'administration plus rapprochée. Par ailleurs, nivolumab a été initié, dans son indication dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, chez 6 066 patients mais a entraîné seulement 744 passages supplémentaires à l'hôpital entre 2018 et 2020. Cette augmentation limitée s'explique par une fréquence d'administration plus espacée que ses comparateurs. Compte tenu de ces résultats, il est primordial de réfléchir à des protocoles d'espacement d'administration ou sur les doses si la non-infériorité est démontrée (136,160). Ces protocoles, permettraient de diminuer le nombre de passages à l'hôpital. En effet, dans nos cas d'étude, nous avons démontré que ces protocoles permettraient de diminuer le nombre de passages à l'hôpital et de participer à diminuer la tension des HDJ. Les expérimentations mises en place pour des administrations en hospitalisation à domicile sont également une opportunité de réduire le nombre de patients en HDJ (161). La HAD et les protocoles d'espacement d'administration peuvent concourir à éviter la saturation des services d'HDJ mais également avoir un réel impact positif sur la qualité de vie des patients (200).

La dernière typologie d'étude de ce chapitre porte sur l'évolution de la qualité de vie des patients et des aidants traités par nivolumab. Les immunothérapies ont permis d'améliorer le diagnostic du cancer avec l'arrivée de long-survivants. Un changement de la perception du cancer et la notion d'espoir sont ressortis dans l'identification des impacts organisationnels liés aux immunothérapies dans le chapitre 3. Toutefois, hormis dans les essais cliniques, peu d'études s'intéressent à la qualité de vie des patients traités par immunothérapies et leur évolution, tout comme les aidants ne sont que peu pris en compte. Dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou traité par nivolumab, d'après les résultats de la cohorte PRONiHN, la qualité de vie (FACT-H&N) des patients toujours en vie 12 mois après l'initiation du traitement n'est pas significativement différente de l'inclusion. L'évaluation de la qualité de vie des aidants à partir du CarGOQoL, n'a pas montré d'évolution significative entre l'inclusion et 6 mois après, à l'exception d'une baisse de la relation avec le système de santé (moyenne : -8,9 ;  $p=0,045$ ) et d'une amélioration du bien-être psychologique (moyenne : 8,2 ;  $p=0,03$ ). Dans cette pathologie au stade métastatique, la non-détérioration de la qualité des patients et des aidants est un

message positif. Ce type d'étude devrait être réalisée dans l'ensemble des indications et à plus long terme.

Les études réalisées dans ce chapitre d'estimation des impacts à long terme des immunothérapies, sur les plans organisationnels et économiques, présentent plusieurs limites. Premièrement, dans l'étude sur l'évolution des consommations de soins et des coûts du CBNPC traité par nivolumab, les patients n'avaient pas tous le même suivi. Grâce aux méthodes décrites dans la littérature, nous avons pu ajuster les données de coûts avec des méthodes validées pour les données cliniques (Bang et Tsiatis ou analyse des données non censurées) mais aucune méthode n'existe pour les consommations de soins. Par conséquent, nous avons réalisé un ajustement en regardant l'évolution des consommations sur la dernière année avec deux suivis différents. De plus, cette étude étant réalisée à partir des données du PMSI, les consommations de soins en ville ainsi que les coûts indirects n'ont pas été explorés. La seconde étude, estimant la différence du nombre de passages à l'hôpital des patients traités par nivolumab comparativement aux anciens traitements de référence et l'augmentation de la durée de traitement, s'appuie sur des sources de données variables et des hypothèses. Cette étude permet toutefois d'estimer l'augmentation du flux de patients. Il serait intéressant de réaliser cette étude à l'échelle de l'ensemble des indications pour identifier l'impact sur les services d'HDJ. Enfin, la dernière étude estimant l'évolution de la qualité de vie des patients et des aidants possède un suivi limité. En effet, dans le cas des aidants, nous n'avons que deux points de mesure. Malheureusement, dans des pathologies où la mortalité des patients reste élevée, il semble difficile d'obtenir davantage d'informations à long terme de la part des aidants dont le nombre décroît rapidement. Ces études ont cependant permis de proposer une quantification de certains impacts organisationnels décrit dans le chapitre précédent. De plus, l'analyse de l'évolution des consommations de soins et des coûts est un message absent de la littérature (11). En effet, bien que l'impact budgétaire global des immunothérapies soient largement décrit, les informations sur l'évolution des consommations et coûts à l'échelle des patients sont indisponibles.

## 12 CHAPITRE 5 : DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS GENERALES

---

### 12.1 SYNTHÈSE DES RESULTATS ET LIMITES DE LA THESE

Cette thèse a pour objectif de montrer l'intérêt d'étudier les effets à long terme des technologies de santé. Pour ce faire l'étude des effets cliniques, économiques et organisationnels à long terme des immunothérapies a été réalisée.

Le premier chapitre de cette thèse a montré que les technologies de santé sont évaluées dans le cadre de leur primo-inscription avec des données à court terme d'essais cliniques d'une molécule dans une indication. Les évaluations de la CEESP permettent en France d'extrapoler les résultats de santé sur un horizon temporel dit de « vie entière », à partir des données d'essais cliniques, sans qu'elles ne soient réévaluées avec des données de vie réelle. La place prépondérante de l'oncologie dans les évaluations des autorités de santé en fait une aire thérapeutique particulièrement intéressante à étudier. Les immunothérapies ont été mises à disposition depuis 2014 en accès dérogatoire ou remboursées dans un nombre croissant d'indications. En effet, les immunothérapies étaient, en juillet 2023, disponibles dans 44 indications. Par conséquent, la classe thérapeutique des anti-PD(L1) est un exemple qu'une évaluation des technologies de santé est pertinente à l'échelle d'une classe thérapeutique, pour quantifier les bénéfices totaux de molécules à fort impact budgétaire. Les données de vie réelle (cohortes, PMSI) sont donc une opportunité d'étudier les effets à long terme des traitements. Au-delà des effets cliniques, la multiplication des indications et les possibles changements dans l'organisation des soins nécessitent d'être étudiés.

Le deuxième chapitre a permis de quantifier entre 2014 et 2021 le bénéfice clinique des immunothérapies à l'échelle de la population traitée. Entre 2014 et 2021, 132 924 patients ont initié un traitement par immunothérapie dans l'une des indications retenues. Le nombre a particulièrement augmenté à partir de 2018. Le cancer du poumon (CBNPC et CBPC), troisième cancer le plus fréquent en France et cancer le plus meurtrier, correspondait à 10 des 21 indications retenues dans ce travail et 70,5% des patients ayant initié une immunothérapie. Au 31 décembre 2021, les ICIs ont permis de retarder 16 173 [13 804 ; 17 141] décès, soit 12,2% des

patients ayant initié le traitement entre 2014 et 2021. L'estimation du nombre de décès évités à une date précise ne permet pas la prise en compte de la durée des bénéfices sur la totalité du suivi. Aussi, et pour se rapprocher des bénéfices estimés dans les avis médico-économiques, nous avons étudié les AVG et les QALYs gagnés. Au 31 décembre 2021, les ICIs ont permis un gain de 37 316 [33 581 ; 41 049] années de vie et 27 709 [23 784 ; 30 450] QALYs. Ce projet a permis de démontrer, grâce à une nouvelle typologie d'évaluation, les importants bénéfices cliniques des immunothérapies à l'échelle de l'ensemble de la population.

Ces analyses ont été réalisées à partir de différentes sources de données. Les populations incidentes par année ont été estimées à partir de données du PMSI ou d'AP. Les courbes de SSP et SG extrapolées sont issues des avis médico-économiques validés par la HAS. Afin d'obtenir une estimation à partir de données de vie réelle, il serait pertinent d'estimer la survie des patients à partir des bases de données médico-administratives. Plutôt que d'utiliser des courbes extrapolées des essais cliniques, il aurait été intéressant d'utiliser les données de vie réelle, comme celles du SNIIRAM et de la base des causes médicales de décès. L'utilisation de ces données de vie réelle permettrait de réaliser une comparaison avec l'ensemble des traitements utilisés en pratique clinique et pas uniquement le traitement présent sur la frontière d'efficacité. Toutefois, une analyse des bénéfices cliniques à long terme reposant uniquement sur des données de vie réelle risque d'être compliquée à générer. En effet, de telles innovations deviennent, la plupart du temps, le nouveau traitement de référence et peu de patients resteront traités par les anciens traitements de référence, rendant toutes comparaisons de bénéfices difficiles. Aussi, il semble pertinent de s'appuyer sur des estimations basées sur des données comparatives comme celles utilisées dans les avis médico-économiques. En effet, ces analyses permettent d'identifier les bénéfices cliniques sur un horizon temporel dit de vie entière mais également d'étudier les coûts sur ces périodes. Ces études sont toutefois empreintes d'incertitudes puisqu'elles ont recours à de l'extrapolation de données peu matures. Les données à long terme des essais cliniques semblent toutefois démontrer que les extrapolations présentent en France des résultats conservateurs (146). Il semble également pertinent de réaliser des études sur l'évolution des consommations de soins en vie réelle pour confirmer ou infirmer les résultats des analyses médico-économiques comme cela peut être requis en données complémentaires dans les avis de la CEESP.

Le troisième chapitre de la thèse avait pour objectif d'identifier les impacts organisationnels liés aux ICIs. Ce travail a été l'occasion de proposer première une mise en application de la cartographie de la HAS pour étudier l'IO de stratégies thérapeutiques. En effet, bien que la HAS ait publié une cartographie proposant les critères à évaluer, aucune spécification n'a été donnée sur la manière d'identifier les impacts organisationnels et de sélectionner les critères les plus pertinents pour décrire ou quantifier l'impact organisationnel. Nous avons réalisé une revue de la littérature pour l'ensemble des critères ainsi que des entretiens semi-directifs. Toutefois, nous ne savons pas si la méthodologie employée serait conforme aux attentes des autorités de santé.

D'après notre travail, les ICIs ont majoritairement transformé la prise en charge de référence puisqu'il existait auparavant des alternatives thérapeutiques. Les résultats obtenus par la littérature et les entretiens sont relativement similaires pour l'identification de possibles impacts. Les entretiens ont cependant permis de quantifier l'intensité des impacts et de définir un seuil de consensus. A partir de notre méthodologie reposant sur la détermination d'un consensus et la pondération des impacts, quatre catégories d'impact ont été créées :

- (1) Consensus et impact fort ;
- (2) Consensus mais impact modéré ;
- (3) Absence de consensus mais impact fort ;
- (4) Absence de consensus et impact modéré.

Selon nous, la première catégorie est celle à étudier en priorité. Les catégories consensus mais impact modéré (2) et absence de consensus mais impact fort (3) sont à étudier au cas par cas. Plus spécifiquement, lorsque l'impact est fort mais qu'il n'existe pas de consensus, il serait intéressant d'avoir un échantillon plus important ou de solliciter des experts. La dernière catégorie (absence de consensus et impact modéré) semble quant à elle moins importante à quantifier. Il est toutefois important de solliciter des experts pour certains critères qui ne sont pas nécessairement dans le périmètre d'activité des professionnels de santé comme l'empreinte écologique ou les inégalités d'accès.

Au 31 mai 2021, nous avons identifié quatre critères appartenant à la première catégorie, deux à la deuxième et la troisième et huit à la dernière. Les critères appartenant au macro-critère 2 portant sur les compétences et capacités des acteurs pour mettre en œuvre le processus ont

tous obtenus un consensus et/ou étaient définis comme ayant un impact fort. Les critères appartenant aux autres macro-critères étaient tous dans la catégorie absence de consensus et impact modéré à l'exception de deux d'entre eux, liés à la durée ou la fréquence du processus (MC1) et les relations sociales, professionnelles ou vis-à-vis de la société dans son ensemble (MC3). Ces résultats sont potentiellement liés au profil des personnes constituant l'échantillon interrogé ou des acteurs publiant sur ces sujets (majoritairement des professionnels de santé). Aussi, la constitution de panels plus larges ou l'identification d'experts pour des questions spécifiques est une des pistes à étudier pour les futures analyses d'impacts organisationnels. Par ailleurs, la méthodologie de sélection des critères pour lesquels il existe des impacts organisationnels est à confirmer. Nous avons fixé un consensus d'impact lorsqu'il était mentionné par au moins 75% des acteurs interrogés, comme préconisé dans des publications souhaitant définir des consensus à partir de la méthodologie Delphi. Dans notre étude, ce seuil semble suffisamment discriminant sans être trop strict, et nous permet d'obtenir des critères avec et sans consensus. Toutefois, ce seuil est à réévaluer en fonction du traitement, de la pathologie et des possibles différences d'organisation entre les différentes structures des acteurs interrogés. Au-delà du seuil, nous avons réalisé une pondération. Les scores de la pondération ont été choisis de façon arbitraire compte tenu de l'absence de règles. Il est ainsi recommandé d'effectuer une analyse en scénario en modifiant la pondération dans les futures analyses d'IO. Dans ce travail, les résultats n'ont pas été sensiblement différents.

Lors des futures analyses d'IO, la taille du panel interrogé est à évaluer. Dans notre étude, nous avons fixé un objectif de 25 à 30 entretiens avec la possibilité d'arrêter lorsqu'une saturation des informations était obtenue. Les recommandations mentionnent pour les analyses qualitatives un minimum de 20 entretiens et la saturation des informations. L'objectif supérieur aux recommandations s'explique par la nouveauté de ce type d'analyse et la diversité des acteurs à interroger. Il n'y a pas de recommandation quant à la définition de la saturation des informations. A partir du 24<sup>ème</sup> entretien, les informations obtenues ne modifiaient plus les résultats quantitatifs et n'apportaient que peu de données supplémentaires dans la description des impacts. Il s'agit d'une piste méthodologique à réévaluer lors de futures études.

Dans le quatrième chapitre, nous avons proposé des évaluations d'impacts économiques et organisationnels à long terme des immunothérapies à partir de données en vie réelle

sur des indications variables en termes de taille de population, de pronostic ou d'alternatives thérapeutiques. Nous nous sommes focalisés sur (i) l'évolution des consommations de soins et des coûts de prise en charge, (ii) l'impact sur la durée et la fréquence de traitement et (iii) les relations sociales ou la qualité de vie.

Les consommations de soins par patient tendent à diminuer au cours du temps dans le CBNPC traité par nivolumab. Cette diminution est visible sur le nombre de séjours par patient mais également sur les durées moyennes d'hospitalisation. Ce constat entraîne au cours du temps une diminution du coût moyen de prise en charge ce qui n'était pas observé avant l'arrivée des immunothérapies (183). Les immunothérapies en améliorant le pronostic des patients, avec notamment l'apparition de long-survivants, ont possiblement permis de diminuer l'intensité de prise en charge de ces patients. Aussi, même si les immunothérapies ont un impact budgétaire important, les dépenses associées à ces molécules semblent décroître au cours de la prise en charge des patients pour atteindre une dépense similaire antérieure à leur arrivée, et ce dès la troisième année de prise en charge d'un patient (198).

En améliorant le pronostic des patients, les immunothérapies ont également allongé la durée de traitement des patients. Nivolumab en effet a augmenté la durée de traitement dans la prise en charge du CBNPC et du carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Bien que la fréquence d'administration soit diminuée comparativement aux anciens traitements de référence dans le cancer de la tête et du cou, il faut comprendre que l'augmentation du suivi entraîne une hausse de la fréquence d'administration puisqu'une partie des patients poursuivent le traitement contrairement aux traitements précédents. Il est également important de considérer que nous n'avons étudié l'impact que d'une seule molécule dans deux indications, alors que les immunothérapies sont disponibles dans 44 indications, rendant une généralisation de l'étude compliquée. L'augmentation de la durée de traitement à l'échelle globale a nécessairement eu un impact majeur sur les services d'HDJ. Il est primordial que les établissements de santé accèdent à des informations sur les indications à venir et les populations cibles associées pour appréhender l'évolution de la file active traitée par ICI dans leurs centres et anticiper le nombre de places nécessaires dans les services.

Les immunothérapies semblent toutefois avoir eu un impact positif sur la qualité de vie des patients. En effet, la qualité de vie des patients traités par nivolumab dans le carcinome

épidermoïde de la tête et du cou ne semble pas se détériorer de manière significative à long terme. En effet, une baisse de qualité de vie a été identifiée entre l'inclusion et 6 mois de suivi pour le bien-être physique et fonctionnel mais n'est pas visible après 1 an de suivi. Les aidants ne subissent pas de diminution significative de leur qualité de vie au cours du temps. Dans le cas d'un cancer métastatique possédant un pronostic pessimiste comme dans cette indication, un maintien de la qualité de vie s'interprète comme un signal positif. Ces études quantitatives ne sont qu'une première ébauche pour essayer de quantifier l'IO des immunothérapies. Compte tenu de la disponibilité des données du SNDS et des cohortes, il est primordial de s'intéresser à ces sujets et compléter les premières informations obtenues dans ce travail pour réfléchir à une organisation optimale pour les différentes structures.

## 12.2 CONCLUSION

En conclusion, une analyse plus globale de l'impact des technologies de santé sur le système de santé est nécessaire. Actuellement, le remboursement des médicaments est réalisé par molécule et pour chacune des indications sollicitées par le laboratoire. L'évolution des lignes de traitements et des recommandations de prise en charge entraînent peu de réévaluations du maintien du remboursement ou des impacts médico-économiques. Aujourd'hui, l'évaluation des séquences de traitement optimales n'est pas réalisée. Par ailleurs, les évaluations portent sur les bénéfices cliniques à l'échelle des patients mais aucune information n'est communiquée sur le nombre de patients actuellement traités ou sur les bénéfices à l'échelle de la population totale. Or, l'impact budgétaire ou financier des médicaments est toujours présenté à l'échelle d'une molécule ou classe thérapeutique. Aussi, réaliser des évaluations de bénéfice clinique à l'échelle d'une classe thérapeutique, lorsque cela est possible, ou d'un médicament permettent d'avoir un point de comparaison similaire et par conséquent, d'informer sur l'investissement réalisé par rapport au bénéfice apporté à l'échelle de la population. De plus, il s'agit d'un outil intéressant pour mettre en perspective les bénéfices cliniques d'une classe thérapeutique ou d'un traitement avec les années de vie perdues liées à une pathologie ou une indication (2).

Les résultats de ces évaluations de bénéfice clinique à l'échelle d'une molécule pourraient, si elles étaient généralisées, être un outils lors des renégociations de prix entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques. Des bénéfices cliniques supérieurs ou similaires à ce qui était

envisagé pourraient permettre un allongement ou au maintien de la durée de garantie de prix alors que des résultats inférieurs pourraient conduire à une révision des conditions de prix plus rapide. De plus, les évaluations par classe thérapeutique permettraient d'avoir des arguments de négociations de remises mutualisées par groupe de médicaments (classe thérapeutique) comme le propose le rapport de la mission « régulation des produits de santé » (202).

Par ailleurs, bien que les industriels puissent revendiquer un impact sur l'organisation des soins lié à la mise sur le marché de leur technologie de santé et que la HAS ait publiée la cartographie de l'impact organisationnel, peu d'informations sont publiées sur ces sujets. Notre travail propose une mise en application de la cartographie pour les futures analyses d'IO. Concernant les immunothérapies, l'analyse d'IO a été réalisée en 2021 et nécessitera une mise à jour régulière puisque le nombre d'indications remboursées ne fait qu'augmenter, dans des stades de plus en plus précoces, et entraîne par conséquent une augmentation du nombre de patients traités. De plus, les nombreux travaux sur les espacements de doses, les expérimentations de traitement à domicile et la mise à disposition en voie sous-cutanée dans les années à venir vont nécessairement modifier le parcours de soins et les acteurs impliqués. Ces analyses sont également l'occasion de réfléchir à des méthodes de financement des différents professionnels de santé et de s'assurer d'une meilleure allocation des ressources. Au-delà du cas des immunothérapies présenté dans cette thèse, il est primordial d'avoir des acteurs s'intéressant à l'évolution de l'organisation des soins et de l'impact sur celle-ci provoquée par l'implémentation de nouvelles stratégies thérapeutiques. Il est nécessaire d'anticiper les innovations à venir et leurs possibles impacts sur l'organisation du système de santé afin d'allouer les ressources matérielles et humaines à venir dans les établissements ou services qui en ont le plus besoin. La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) s'organise autour de quatre grands axes : l'attractivité des métiers, l'organisation du travail à l'hôpital et des services, les réformes du financement et, l'accès territorial aux soins et les liens ville-hôpital (203). Toutefois, l'impact organisationnel des nouvelles thérapies n'est pas évalué par cette Direction. La Directrice de la DGOS a fait part de son projet de réorganisation interne pour que la Direction réponde mieux à ses missions. Il s'agirait d'une occasion d'une intégration des analyses d'IO à une échelle plus large et d'envisager les réponses adaptées après l'analyse des résultats. Pour anticiper les impacts organisationnels et optimiser l'organisation des soins, des collaborations entre les industriels de la santé et le ministère de la Santé ou la HAS sont indispensables pour réaliser une veille

prospective et identifier les innovations à venir. Les analyses d'impact organisationnel doivent être envisagées à l'échelle d'une molécule dans l'indication évaluée lors du remboursement mais à l'échelle d'une molécule ou classe thérapeutique pour identifier les impacts sur les différents acteurs. Il serait envisageable lors de l'accès au remboursement ou de la négociation de prix d'un traitement que les institutions incitent le laboratoire pharmaceutique qui le détient à avoir un impact organisationnel, lorsqu'il est défavorable, neutre ou maîtrisé et de mettre en place des actions pour le contenir, entraînant dans le cas contraire, des contraintes financières lors des renégociations.

L'oncologie est une aire thérapeutique avec des avancées permanentes. Compte tenu du nombre d'extensions d'indication d'immunothérapies et celles à venir, l'évaluation clinique, économique et organisationnelle est continue et presque déjà obsolète lors de la publication de résultats. Il est important de créer des outils qui permettent d'implémenter les résultats des nouvelles indications directement dans ceux existants. La création de structures permettant le suivi des traitements en vie réelle pour enrichir les connaissances sur les médicaments et faciliter leur réévaluation est aujourd'hui nécessaire en oncologie mais également dans l'ensemble des aires thérapeutiques avec des innovations onéreuses. L'évaluation par classe thérapeutique n'est pas toujours envisageable notamment dans les maladies rares ou lorsqu'un seul traitement est disponible dans une indication. Dans ces cas spécifiques, une évaluation à long terme des bénéfices et des conséquences à l'échelle de la molécule reste à envisager.

Ce travail de thèse souligne l'importance d'une approche holistique dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques. La France est dotée du SNDS, un outil unique pour réaliser des études de parcours de soins ou de consommation de ressources. Il s'agit d'une opportunité d'une meilleure régulation du système de santé qui nécessiterait d'être plus largement exploitée. Les cohortes prospectives permettent d'obtenir des informations complémentaires telles que les raisons d'arrêt de traitement ou certaines caractéristiques patients. Le chaînage des données de cohortes avec les bases de données médico-administratives est également très intéressant pour le suivi des médicaments à long terme et les conséquences sur le système de santé. L'analyse centrée par traitement dans chaque indication est nécessaire pour le remboursement mais reste insuffisante pour répondre à l'ensemble des enjeux liés à la régulation des dépenses de santé et aux enjeux organisationnels notamment à long terme. Par conséquent, les

propositions d'études de cette thèse n'ont pas pour objet de remplacer l'analyse conduite pour le remboursement des médicaments mais d'informer a *posteriori* les politiques publiques sur les bénéfices cliniques réalisés grâce à l'investissement engagé et de mieux appréhender les contraintes organisationnelles causées par les traitements. Il reste toutefois important de mener des travaux prospectifs pour appréhender au mieux les enjeux à venir.

Les enjeux de financement des médicaments sont actuellement en discussion au sein du Gouvernement français. Une mission interministérielle est mise en place afin de répondre à différents objectifs : maintien et renforcement des dispositifs d'accès précoce des patients aux produits de santé innovants, lutte contre les pénuries, soutenabilité des dépenses, équilibre et équité dans la répartition des efforts, relocalisation de produits de santé stratégique et attractivité du territoire pour les industriels (204,205). L'approche holistique de l'évaluation des technologies de santé avec des réévaluations répétitives et à long terme et un renforcement des évaluations médico-économiques sont des pistes de réflexion pour répondre aux enjeux de financement des médicaments. Les premiers résultats de la mission mentionnent notamment l'importance des réévaluations des produits de santé, mieux intégrer la médico-économie et la qualité de vie dans les évaluations et la fixation du prix, envisager des remises mutualisées pour certains groupes de médicaments et réaliser des travaux de prospective en santé, soit des pistes concordantes avec les conclusions de cette thèse (202).

## 13 REFERENCES

---

1. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques : Les dépenses de santé en 2021 – édition 2022 - Résultats des comptes de la santé [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-referance-communique-de-presse/panoramas-de-la-drees/CNS2022>
2. Assurance Maladie : Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Proposition de l'Assurance Maladie pour 2022 [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur : [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport\\_charges\\_et\\_produits\\_-\\_propositions\\_de\\_lassurance\\_maladie\\_pour\\_2022\\_juillet\\_2021.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport_charges_et_produits_-_propositions_de_lassurance_maladie_pour_2022_juillet_2021.pdf)
3. 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.
4. Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;**372**(26):2521-32.
5. 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.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;**373**(17):1627-39.
7. Boutros A, Bruzzone M, Tanda ET, *et al.* Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2021;**159**:154-66.
8. Abdel-Rahman O, Oweira H, Giryes A. Health-related quality of life in cancer patients treated with PD-(L)1 inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;**18**(12):1231-9.
9. Kempf E, Lebbé C, Zalcman G. Le système réglementaire français à l'heure du développement de l'immunothérapie anti-tumorale. *Bull Cancer* 2021;**108**(4):343-9.
10. Institut National du cancer : Panorama des cancers en France – Edition 2022
11. Institut National du cancer : Panorama des cancers en France – Edition 2023
12. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, *et al.* Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2022;**128**(11):2085-97.
13. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;**81**:45-51.
14. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, *et al.* Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021;**39**(7):723-33.
15. Assie JB, Monnet I, Rousseau-Bussac G, *et al.* Longs survivants après immunothérapie pour cancer du poumon non à petites cellules métastatiques : prévalence, caractéristiques cliniques et modalités de prise en charge. *Rev Mal Respir* 2019;**36**:A115.

16. Rabeau A, Lavesque J, Joseph C, *et al.* Questions pratiques en immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : dose, durée, rythme de traitement, réintroduction: Practical issues in immunotherapy in non-small cell lung cancer: dose, duration, rate of treatment, reintroduction. *Rev Malad Respir Actual* 2021;**13**(2):S164-73.
17. Monteverdi S, Vita E, Sartori G, *et al.* Long-term survivors with immunotherapy in advanced NSCLC: is 'cure' within reach? *Transl Cancer Res* 2020;**9**(2):409-14.
18. Boutros C, Belkadi-Sadou D, Marchand A, *et al.* Cured or Not? Long-term Outcomes of Immunotherapy Responders. Focus on Melanoma. *Curr Oncol Rep* 2023 ;**25**(9):989-996
19. Assié JB, Cotté FE, Reynaud D, *et al.* Patients en vie 5 ans après l'initiation de nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique : caractéristiques, prise en charge et consommations de soins. *Rev Malad Respir Actual* 2023 ;**15**(1) :S237
20. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. 2012-1116 oct 2, 2012.
21. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Les études post-inscription pour les médicaments. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments)
22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Avis et décisions sur les médicaments. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments)
23. Haute Autorité de Santé : Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux de I, II ou III.
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Avis économiques rendus par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3149875/fr/avis-economiques-rendus-par-la-commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique-ceesp](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149875/fr/avis-economiques-rendus-par-la-commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique-ceesp)
25. Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé. 2019-855 août 20, 2019.
26. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
27. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 25 juill 2023]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
28. Anaïs Paris. Prise en compte des données de vie réelle dans le parcours d'évaluation d'un médicament par la Commission de la Transparence (Haute Autorité de Santé) : constat et perspective. Thèse d'exercice de pharmacie. Université Aix-Marseille. 2023
29. Boulat Thierry, Ghosn Whalid, Morgand Claire *et al.* Principales évolutions de la mortalité par cause médicale sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidémiol Hebd* 2019 ;(29-30) ;576-84.

30. Centre International de Recherche sur le Cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur : [https://gco.iarc.fr/inclodes/PAF/PAF\\_FR\\_report.pdf](https://gco.iarc.fr/inclodes/PAF/PAF_FR_report.pdf)
31. Institut National du Cancer. Cancers en France - L'essentiel des faits et des chiffres [Internet]. 2019. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
32. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématologique - Cancers broncho-pulmonaires [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_k\\_bronchopulmonaires\\_finalweb\\_\\_091013.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf)
33. Le Monde. Cancer du poumon : la survie s'améliore en France. [Internet]. 29 janv 2023 [cité 10 févr 2023]. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2023/01/29/cancer-du-poumon-la-survie-s-ameliore-en-france\\_6159732\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2023/01/29/cancer-du-poumon-la-survie-s-ameliore-en-france_6159732_1650684.html)
34. Institut National du Cancer. Quels sont les traitements contre les cancers ? - Se faire soigner [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements>
35. Ray-Coquard Isabelle. Fondation pour la recherche sur le cancer. [cité 7 févr 2023]. Comment agit une chimiothérapie ? Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/chimiotherapie/comment-agit-une-chimiotherapie>
36. Institut National du Cancer. Comprendre la chimiothérapie. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
37. Hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP. [cité 7 févr 2023]. Thérapies ciblées - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale. Disponible sur : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
38. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10041/?sequence=1>
39. Galluzzi L, Vacchelli E, Pedro JMBS, *et al.* Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 2014;**5**(24):12472-508.
40. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;**8**:86.
41. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013;**39**(1):1-10.
42. Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2020;**38**(33):3937-46.
43. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol*. 2019;**5**(10):1411-20.

44. Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, *et al.* FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. *J Thoracic Oncol.* 2021;**16**(3):S224.
45. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III Check-Mate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;**5**(6):e001079.
46. Rini BI, Plimack ER, Stus V, *et al.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;**380**(12):1116-1127.
47. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;**375**(19):1856-67.
48. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016;**14**(1):1-18.
49. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, *et al.* Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precis Oncol.* 2019;**3**:1-10.
50. Barlesi F, Dixmier A, Debieuvre D, *et al.* Effectiveness and safety of nivolumab in the treatment of lung cancer patients in France: preliminary results from the real-world EVIDENS study. *Oncoimmunology.* 2020;**9**(1):1744898.
51. Giaj Levra M, Cotté FE, Corre R, *et al.* Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. *Lung Cancer.* 2020;**140**:99-106.
52. Tourneau CL, Salas S, Pointreau Y, *et al.* 695P Effectiveness and quality-of-life (QoL) data from real-world study (ProNiHN) in patients (pts) with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (R/M SCCHN) treated with nivolumab (nivo) in France. *Ann Oncol.* 2022;**33**:S860-1.
53. Juarez-Garcia A, Sharma R, Hunger M, *et al.* Real-world effectiveness of immunotherapies in pre-treated, advanced non-small cell lung cancer Patients: A systematic literature review. *Lung Cancer.* 2022;**166**:205-20.
54. Liu FX, Ou W, Diede SJ, Whitman ED. Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma. *Medicine (Baltimore).* 2019;**98**(30):e16542.
55. Chakiryan NH, Jiang DD, Gillis KA, *et al.* Real-World Survival Outcomes Associated With First-Line Immunotherapy, Targeted Therapy, and Combination Therapy for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *JAMA Network Open.* 2021;**4**(5):e2111329.
56. Hanai N, Shimizu Y, Kariya S, *et al.* Effectiveness and safety of nivolumab in patients with head and neck cancer in Japanese real-world clinical practice: a multicenter retrospective clinical study. *Int J Clin Oncol.* 2021;**26**(3):494-506.
57. Wang PF, Chen Y, Song SY, *et al.* Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;**8**:730.
58. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun.* 2022;**13**(1):392.

59. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;**6**(1):38.
60. Haanen J, Obeid M, Spain L, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;**33**(12):1217-38.
61. Chouaid C, Rousseau-Bussac G, Monnet I. Qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon traités par immunothérapie. *Rev Malad Respir Actual*. 2018;**10**(4):487-90.
62. Coquan E, Joly F. La qualité de vie dans les essais thérapeutiques d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires. *Bull Cancer*. 2020;**107**(7):830-42.
63. Mamoor M, Postow MA, Lavery JA, *et al.* Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2020;**8**(1):e000260.
64. Ministère des Solidarités et de la Santé. Note d'information n°DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239 [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-12/ste\\_20190012\\_0000\\_0057.pdf](https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-12/ste_20190012_0000_0057.pdf)
65. Décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 modifiant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2021-1614 déc 9, 2021.
66. Haute Autorité de Santé. Accès précoce Opdivo – CA209-6LW. Résumé du rapport de synthèse n°1 [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/opdivo\\_gastrique\\_1l\\_resume\\_rapport\\_de\\_synthese\\_n1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/opdivo_gastrique_1l_resume_rapport_de_synthese_n1.pdf)
67. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pembrolizumab lymphome de hodgkin (CT19273). 2021 [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19273\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19273.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19273_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19273.pdf)
68. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pembrolizumab première ligne cbnpc non épidermoïde (CT17280). 2019 [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_avec\\_pe-metrexed\\_Avis3\\_CT17280.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pe-metrexed_Avis3_CT17280.pdf)
69. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. 2013;**14**(1):57-66.
70. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, *et al.* A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;**38**(4):413-25.
71. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2021. Décembre 2022 [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra\\_ceps\\_2021\\_versionprovisoire\\_dec22.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf)
72. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2017. Septembre 2018 [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2017\\_20181029.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf)
73. Thierry JP. Immunothérapie : une innovation de rupture non soutenable économiquement ? *Bull Cancer*. 2016;**103**:S186-92.
74. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 43. Légifrance

75. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique des impacts organisationnel. 2020 [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/guide\\_methodologique\\_impacts\\_organisationnels.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/guide_methodologique_impacts_organisationnels.pdf)
76. Cercle de Réflexion Immuno-Oncologie. Livre Blanc. Les défis de l'immunothérapie en oncologie. 2017 [Internet]. [cité 10 fév 2023]. Disponible sur : <https://imagineformargo.org/wp-content/uploads/Livre-Blanc-immunoth%C3%A9rapie.pdf>
77. Chouaïd C, Grumberg V, Batische A, *et al.* Machine Learning–Based Analysis of Treatment Sequences Typology in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Long-Term Survivors Treated With Nivolumab. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2022;(6):e2100108.
78. Assié JB, Corre R, Levra MG, *et al.* Nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer: real-world long-term outcomes within overall and special populations (the UNIVOC study). *Ther Adv Med Oncol*. 2020;**12**:1758835920967237.
79. Assié JB, Chouaïd C, Nunes H, *et al.* Outcome following nivolumab treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer and comorbid interstitial lung disease in a real-world setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;**15**:17588359231152848.
80. Lichtenberg FR. Has medical innovation reduced cancer mortality? 2010 [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur : <https://www0.gsb.columbia.edu/mygsb/faculty/research/pub-files/4717/Lichtenberg%20Has%20medical%20innovation%20reduced%20cancer%20mortality%202010-11-30.pdf>
81. Dubois P, Kyle M. Are Cancer Drugs Worth the Price? The Effects of Pharmaceutical Innovation on Cancer Mortality Rates. 2016 [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur : [https://pierre-dubois.github.io/DuboisKyle\\_Cancer.pdf](https://pierre-dubois.github.io/DuboisKyle_Cancer.pdf)
82. MacEwan JP, Dennen S, Kee R, *et al.* Changes in mortality associated with cancer drug approvals in the United States from 2000 to 2016. *J Med Econ*. 2020;**23**(12):1558-1569
83. RDocumentation. AUC function [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.rdocumentation.org/packages/cvAUC/versions/1.1.4/topics/AUC>
84. Powles T, Park SH, Voog E, *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N N Engl J Med*. 2020;**383**(13):1218-30.
85. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo cancer épidermoïde de la tête et du cou (CT16242) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16242\\_OP-DIVO\\_ORL\\_PIC\\_EI\\_%20Avis3\\_CT16242.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16242_OP-DIVO_ORL_PIC_EI_%20Avis3_CT16242.pdf)
86. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis d'efficacité Opdivo cancer épidermoïde de la tête et du cou [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/opdivo\\_20171107\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/opdivo_20171107_avis_efficience.pdf)
87. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Keytruda cancer épidermoïde de la tête et du cou 18257 (CT18257&18289) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18257\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_Avis-Def\\_CT18257&18289.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18257_KEYTRUDA_PIC_EI_Avis-Def_CT18257&18289.pdf)

88. Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Keytruda cancer épidermoïde de la tête et du cou [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/keytruda\\_cetec\\_16072020\\_avis\\_economique\\_2020-11-26\\_14-39-27\\_291.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/keytruda_cetec_16072020_avis_economique_2020-11-26_14-39-27_291.pdf)
89. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde (CT-14655) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14655\\_OP-DIVO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14655.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14655_OP-DIVO_PIC_INS_Avis3_CT14655.pdf)
90. Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Opdivo CBNPC sq [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/opdivo\\_08122015\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/opdivo_08122015_avis_efficience.pdf)
91. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde (CT15261) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15261\\_OPDIVO\\_non\\_epidermoide\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15261.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15261_OPDIVO_non_epidermoide_PIC_INS_Avis3_CT15261.pdf)
92. Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Opdivo CBNPC nsq [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/opdivo\\_11102016\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/opdivo_11102016_avis_efficience.pdf)
93. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Keytruda cancer bronchique non à petites cellules après une chimiothérapie antérieure (CT-15634\_KEYTRUDA) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15634\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_Avis3\\_modifiele03052017\\_CT15634.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15634_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_Avis3_modifiele03052017_CT15634.pdf)
94. Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Keytruda CBNPC 2L [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/keytruda\\_cbnpc\\_ltt2\\_17012017\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/keytruda_cbnpc_ltt2_17012017_avis_efficience.pdf)
95. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Tecentriq cancer bronchique non à petites cellules après une chimiothérapie antérieure (CT16457) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457\\_TECEN-TRIQ\\_CBNPC\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16457.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECEN-TRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf)
96. Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Tecentriq CBNPC 2L [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/tecentriq\\_13122018\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/tecentriq_13122018_avis_efficience.pdf)
97. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Keytruda monothérapie cancer bronchique non à petites cellules PD-L1  $\geq$  50% (CT-15941) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT15941.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf)
98. Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Keytruda CBNPC 1L  $\geq$  50% [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/keytruda\\_cbnpc\\_ltt1\\_16052017\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/keytruda_cbnpc_ltt1_16052017_avis_efficience.pdf)
99. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Keytruda en association cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (CT-17280) [Internet]. [cité 22 mars 2023].

Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_avec\\_pemetrexed\\_Avis3\\_CT17280.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf)

100. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis efficacité Keytruda en association CBNPC non épidermoïde [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/keytruda\\_12022019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/keytruda_12022019_avis_efficience.pdf)

101. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Keytruda en association cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde (CT-17673) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673\\_KEYTRUDA\\_CBNPC\\_%C3%A9pidermo%C3%AFde\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT17673.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf)

102. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis efficacité Keytruda en association CBNPC épidermoïde [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/keytruda\\_15102019\\_avis\\_efficience\\_2020-02-28\\_13-58-43\\_28.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/keytruda_15102019_avis_efficience_2020-02-28_13-58-43_28.pdf)

103. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Imfinzi cancer bronchique non à petites cellules (CT-17432) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17432\\_IMFINZI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17432.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17432_IMFINZI_PIC_INS_Avis2_CT17432.pdf)

104. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis efficacité Imfinzi CBNPC [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/imfinzi\\_14052019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/imfinzi_14052019_avis_efficience.pdf)

105. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Tecentriq cancer bronchique à petites cellules (CT-18159) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18159\\_TECENTRIQ\\_PIC\\_EI\\_CBPC\\_AvisDef\\_CT18159.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18159_TECENTRIQ_PIC_EI_CBPC_AvisDef_CT18159.pdf)

106. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis efficacité Tecentriq CBPC [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/tecentriq\\_cpbc\\_11032020\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/tecentriq_cpbc_11032020_avis_efficience.pdf)

107. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo cancer du rein avancé ou métastatique (CT-15277) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15277\\_OPDIVO\\_cancer\\_rein\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15277.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15277_OPDIVO_cancer_rein_PIC_INS_Avis2_CT15277.pdf)

108. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis efficacité Opdivo RCC 2L [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/opdivo\\_rein\\_-\\_avis\\_defficience\\_m.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/opdivo_rein_-_avis_defficience_m.pdf)

109. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo en association à Yervoy cancer du rein avancé ou métastatique (CT-17628) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17628\\_OPDIVO\\_YERVOY\\_PIC\\_EI\\_CCR\\_Avis2\\_CT17633&CT17628.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17628_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_CCR_Avis2_CT17633&CT17628.pdf)

110. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis efficacité Opdivo en association à Yervoy RCC 1L [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/opdivo\\_15102019\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/opdivo_15102019_avis_efficience.pdf)

111. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Keytruda en association à axitinib cancer du rein (CT-18154) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18154\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18154.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18154_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT18154.pdf)
112. Haute Autorité de Santé. Commission d’Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Keytruda en association à axitinib RCC 1L [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/keytruda\\_10032020\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/keytruda_10032020_avis_efficience.pdf)
113. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Tecentriq carcinome hépatocellulaire (CT-19001) [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19001\\_TECENTRIQ\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19001.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19001_TECENTRIQ_PIC_EI_AvisDef_CT19001.pdf)
114. Haute Autorité de Santé. Commission d’Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Tecentriq CHC [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/tecentriq\\_13042021\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/tecentriq_13042021_avis_economique.pdf)
115. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Bavencio carcinome urothélial (CT-18984) [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984\\_BAVENCIO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf)
116. Haute Autorité de Santé. Commission d’Evaluation Economique et de Santé Publique : Avis efficience Bavencio carcinome urothélial [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bavencio\\_26102021\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bavencio_26102021_avis_economique.pdf)
117. Haute Autorité de Santé. Synthèse d’avis du collège : Opdivo mélanome avancé [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/opdivomelanome\\_synthese\\_ct14578.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/opdivomelanome_synthese_ct14578.pdf)
118. Haute Autorité de Santé. Avis n°2016.0001/AC/SEESP collège de la HAS : efficience Opdivo mélanome. [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/avis\\_college\\_melanome\\_masque\\_def.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/avis_college_melanome_masque_def.pdf)
119. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo en association à yervoy mélanome (CT-15561) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15561\\_OPDIVO\\_PIC\\_EI\\_association\\_Yervoy\\_melanome\\_Avis2\\_CT15561.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15561_OPDIVO_PIC_EI_association_Yervoy_melanome_Avis2_CT15561.pdf)
120. Haute Autorité de Santé. Synthèse d’avis du collège : Keytruda mélanome avancé [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/keytrudamelanome\\_synthese\\_ct14660.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/keytrudamelanome_synthese_ct14660.pdf)
121. Haute Autorité de Santé. Avis n°2016.0027/AC/SEESP collège de la HAS : efficience Keytruda mélanome. [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/avis\\_college\\_keytruda\\_masque.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/avis_college_keytruda_masque.pdf)
122. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : Opdivo en association à Yervoy mésothéliome (CT-19379) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19379\\_OPDIVO\\_YERVOY\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19379\\_19380.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19379_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19379_19380.pdf)

123. Haute Autorité de Santé. Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique : Avis d'efficacité Opdivo Mésothéliome [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/opdivo\\_29032022\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/opdivo_29032022_avis_economique.pdf)
124. Avrillon V, Bota Ouchlif S, Merle P, *et al.* 1470P - First real life data on durvalumab after definitive concomitant chemoradiotherapy (cCRT) in unresectable stage (St) III non-small cell lung cancer (NSCLC) in France: Analysis of 591 patients (pts) enrolled in the French cohort (c) temporary authorization of use (ATU). *Ann Oncol.* 2019;**30**:S597.
125. Petit J, Carpentier I, Yilmaz M. RESOMEDiT. Surcout Flat dose Nivolumab pembrolizumab dans indicateur LES [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur : <http://www.omedit-hdf.arshdf.fr/wp-content/uploads/2020/01/RESOMEDIT-CANCER-cout-de-la-flat-dose-nivolumab-pembrolizumab-dans-indicateur-LES-sur-le-territoire3-site.pdf>
126. Denis H, Davoine C, Bermudez E, *et al.* Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer.* 2019;**106**(1):37-47.
127. Organisation de Coopération et de Développement Économiques. Profils sur le cancer par pays [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.oecd-ilibrary.org/doc-server/1dd7dd7f-fr.pdf?expires=1679073516&id=id&accname=guest&checksum=F5F0F45D40DDA04650210A8F22B21351>
128. Agence Européenne du Médicament. Human Medicine European Public Assessment Report : Tecentriq [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf)
129. Agence Européenne du Médicament. Human Medicine European Public Assessment Report : Imfinzi [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf)
130. Agence Européenne du Médicament. Human Medicine European Public Assessment Report : Bavencio [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf)
131. Agence Européenne du Médicament. Human Medicine European Public Assessment Report : Opdivo [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf)
132. Agence Européenne du Médicament. Human Medicine European Public Assessment Report : Keytruda [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
133. Verzoni E, Carteni G, Cortesi E, *et al.* Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunotherapy Cancer.* 2019;**7**(1):99.
134. Velcheti V, Hu X, Li Y, *et al.* Real-World Time on Treatment with First-Line Pembrolizumab Monotherapy for Advanced NSCLC with PD-L1 Expression  $\geq$  50%: 3-Year Follow-Up Data. *Cancers (Basel).* 2022;**14**(4):1041.
135. Rubatto M, Fava P, Stanganelli I, *et al.* Discontinuation of anti-PD1 in advanced melanoma: an observational retrospective study from the Italian Melanoma Intergroup. *Eur J Cancer.* 2023;**187**:25-35.

136. Robert C, Marabelle A, Herrscher H, *et al.* Immunotherapy discontinuation — how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;**17**(11):707-15.
137. Defossey G, Le Guyadier-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* Estimations Nationales de l'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France Métropolitaine Entre 1990 et 2018. Santé Publique France, Saint-Maurice, 2019.
138. Dasgupta P, Cramb SM, Kou K, *et al.* Quantifying the Number of Cancer Deaths Avoided Due to Improvements in Cancer Survival since the 1980s in the Australian Population, 1985–2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;**29**(9):1825-31.
139. Richards MA, Stockton D, Babb P, Coleman MP. How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival? *BMJ.* 2000;**320**(7239):895-8.
140. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, *et al.* The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;**383**(7):640-9.
141. Berk-Krauss J, Stein JA, Weber J, *et al.* New Systematic Therapies and Trends in Cutaneous Melanoma Deaths Among US Whites, 1986-2016. *Am J Public Health.* 2020;**110**(5):731-3.
142. Durán-Romero A J, Sendín-Martin M, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodriguez J J. Cutaneous malignant melanoma mortality in Spain from 1979 to 2018. Trends and new perspectives in the immunotherapy era. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;**35**(4):884-91.
143. Le Petit Journal. Face au cancer, l'efficacité très prometteuse de l'immunothérapie [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur : <https://lepetitjournal.com/bangkok/sante/cancer-efficacite-prometteuse-immunotherapie-308491>
144. Jacquet E, Kerouani-Lafaye G, Grude F, *et al.* Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and the French temporary authorisation for use program over 13 years. *Eur J Cancer.* 2021;**149**:82-90.
145. Albin N, Chassagnol F, Bergmann JF, *et al.* Early access to health products in France: Major advances of the French “Conseil stratégique des industries de santé” (CSIS) to be implemented (modalities, regulations, funding). *Thérapie.* 2019;**74**(1):103-17.
146. Grumberg V, Roze S, Chevalier J, *et al.* A Review of Overall Survival Extrapolations of Immune-Checkpoint Inhibitors Used in Health Technology Assessments by the French Health Authorities. *Int J Technol Assess Health Care.* 2022;**38**(1):e28.
147. Haute Autorité de la Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf)
148. Haute Autorité de la Santé. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/doctrine\\_de\\_la\\_ceesp.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/doctrine_de_la_ceesp.pdf)
149. Roussel C, Carbonneil C, Audry A, *et al.* Impact organisationnel : définition et méthodes d'évaluation pour les dispositifs médicaux. *Thérapie.* 2016;**71**(1):69-82.
150. De Pouvourville G, Armoiry X, Lavorel A, *et al.* Real-world data and evidence in health technology assessment: When are they complementary, substitutes, or the only sources of data compared to clinical trials? *Thérapie.* 2023;**78**(1):81-94.

151. Wilson BE, Jacob S, Yap ML, *et al.* Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2019;**20**(6):769-80.
152. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, *et al.* Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;**67**(4):401-9.
153. Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, *et al.* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: Formal Systematic Review–Based Consensus Methodology. *J Clin Oncol*. 2012;**30**(25):3136-40.
154. Santaguida P, Dolovich L, Oliver D, *et al.* Protocol for a Delphi consensus exercise to identify a core set of criteria for selecting health related outcome measures (HROM) to be used in primary health care. *BMC Fam Pract*. 2018;**19**(1):152.
155. Aluwini SS, Mehra N, Lolkema MP, *et al.* Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Dutch Multidisciplinary Consensus Meeting. *Eur Urol Oncol*. 2020;**3**(2):231-8.
156. Silvan François. Optimiser Le Parcours De Santé En HDJ. Onconnexion. Newsletter n°3. juin 2021 [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur : [https://www.msconnect.fr/wp-content/uploads/sites/21/2022/04/3\\_onconnexion\\_ParcoursHDJ.pdf](https://www.msconnect.fr/wp-content/uploads/sites/21/2022/04/3_onconnexion_ParcoursHDJ.pdf)
157. Peyrilles E, Lepage-Seydoux C, Sejean K, Bonan B. Mise en place d'un programme de suivi à distance des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie en hôpital de jour : un enjeu de taille pour les différents acteurs. *Bull Cancer*. 2018;**105**(4):357-67.
158. Alexandra R, Pierret T, Boussageon M, *et al.* Rôle de prescription de l'infirmière de pratique avancée dans le cadre de protocole de traitement au sein de la Plateforme d'Oncologie Pluridisciplinaire (POP) du Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon. Rencontres Onco AURA [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur : [https://onco-aura.fr/wp-content/uploads/2023/04/6.IPA-plateforme-oncologie\\_A.Redon\\_.pdf](https://onco-aura.fr/wp-content/uploads/2023/04/6.IPA-plateforme-oncologie_A.Redon_.pdf)
159. Cervera N, Bacha N, Cossou-Gbeto C, Cloarec N. Place De L'infirmiere En Pratique Avancée En Immuno-Oncologie Au Centre Hospitalier D'avignon : Organisation Et Methodologie. ONCO Paca-Corse [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur : [https://oncopacacorse.org/sites/default/files/06\\_poster\\_ipa\\_immuno-oncologie\\_cervera\\_ch\\_avignon\\_forum2022.pdf](https://oncopacacorse.org/sites/default/files/06_poster_ipa_immuno-oncologie_cervera_ch_avignon_forum2022.pdf)
160. Maritaz C, Broutin S, Chaput N, Marabelle A, Paci A. Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? *J Hematol Oncol*. 2022;**15**(1):6.
161. Gobbini E, Toffart AC, Boisserie Lacroix L, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and hospitalization at home in France. *Bull Cancer*. 2022;**109**(1):89-97.
162. Rousseau A, Laune Q, Ollivier L, *et al.* État des lieux de la formation initiale de l'internat d'oncologie après la quatrième vague pandémie de la COVID-19 : une enquête AERIO-SFJRO. *Bull Cancer*. 2022;**109**(7):834-43.
163. Patrinely JR, Johnson R, Lawless AR, *et al.* Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol*. 2021;**7**(5):744-8.
164. Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H, *et al.* Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2021;**149**:153-64.

165. Nigro O, Pinotti G, De Galitiis F, *et al.* Late immune-related adverse events in long-term responders to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: A multicentre study. *Eur J Cancer*. 2020;**134**:19-28.
166. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;**19**(4):254-67.
167. Couey MA, Bell RB, Patel AA, *et al.* Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer*. 2019;**7**(1):165.
168. Coudert V, Penel N, Le Deley MC, Forestier A. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire en oncologie : cartographie des pratiques françaises. *Bull Cancer*. 2022;**109**(11):1217-26.
169. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;**27**(4):559-74.
170. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;**39**(36):4073-126.
171. Mason M. Sample Size and Saturation in PhD Studies Using Qualitative Interviews. Forum Qualitative Sozialforschung. Forum: Qualitative Social Research [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.qualitative-research.net/index.php/fqs/article/view/1428>
172. Dworkin SL. Sample Size Policy for Qualitative Studies Using In-Depth Interviews. *Arch Sex Behav*. 2012;**41**(6):1319-20.
173. Hennink M, Kaiser BN. Sample sizes for saturation in qualitative research: A systematic review of empirical tests. *Soc Sci Med*. 2022;**292**:114523.
174. Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, *et al.* 61MO IMscin001 (part 2: randomized phase III): Pharmacokinetics (PK), efficacy and safety of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2023;**34**(8) :693-702.
175. Johnson ML, Braiteh F, Grilley-Olson JE, *et al.* Assessment of Subcutaneous vs Intravenous Administration of Anti-PD-1 Antibody PF-06801591 in Patients With Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA Oncol*. 2019;**5**(7):999-1007.
176. Lonardi S, Lugowska I, Jackson CGCA, *et al.* CheckMate 8KX: Phase 1/2 multitumor preliminary analyses of a subcutaneous formulation of nivolumab ( $\pm$  rHuPH20). *J Clin Oncol*. 2021;**39**(15):S2575-2575.
177. EUnetHTA. HTA Core Model 3.0[Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.corehta.info/model/HTACoreModel3.0.pdf>
178. Cacciatore P, Specchia ML, Solinas MG, *et al.* The organizational domain in HTA reports: towards a technology-oriented assessment. *Eur J Public Health*. 2020;**30**(2):219-23.
179. National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. [Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741>

180. Cotté FE, Voillot P, Bennett B, *et al.* Exploring the Health-Related Quality of Life of Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: Social Media Study. *J Med Internet Res.* 2020;**22**(9):e19694.
181. Domnariu PA, Noel N, Hardy-Leger I, *et al.* Long-term impact of immunotherapy on quality of life of surviving patients: A multi-dimensional descriptive clinical study. *Eur J Cancer.* 2021;**148**:211-4.
182. Ministère de la Santé et de la Prévention. Rapport annuel portant sur l'évolution des dépenses d'assurance maladie relatives aux frais d'hospitalisation pour l'année 2021 [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_annuel\\_2022\\_-\\_cehpp.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2022_-_cehpp.pdf)
183. Tanguy-Melac A, Denis P, Pestel L, *et al.* Intensity of care, expenditure, place and cause of death people with lung cancer in the year before their death: A French population based study. *Bull Cancer.* 2020;**107**(3):308-21.
184. Référentiels en Oncologie Thoracique. Formes métastatiques – stade IV – AURA [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur : <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/138-formes-metastatiques-stade-iv/>
185. European Society for Medical Oncology. Head & Neck Cancers : OncologyPRO [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur : <https://oncologypro.esmo.org/education-library/esmo-books/essentials-for-clinicians/head-neck-cancers/clinical-features-and-survival-rates>
186. Bang H, Tsiatis AA. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika.* 2020;**87**(2):329-343
187. Morelle M, Plantier M, Dervaux B, *et al.* Méthodes d'analyse et de traitement des données de coût : approches par « micro-costing » et « gross-costing ». *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2018;**66**:S101-118
188. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;**1**:12-9
189. Agence Européenne du Médicament. Human Medicine European Public Assessment Report: Taxotere [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taxotere>
190. Barlesi F, Dixmier A, Debievre D, *et al.* Long-term survival and health-related quality of life in patients treated with nivolumab for advanced non-small cell lung cancer: a wide prospective French real-world study (EVIDENS). *Ann Oncol.* 2021;**32**:S1026
191. Réseau OncoNormandie. Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie : Carcinomes épidermoïdes de VADS [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur : <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2019/04/Th%C3%A9saurus-r%C3%A9gional-harmonis%C3%A9-des-protocoles-de-chimioth%C3%A9rapie-Carcinomes-%C3%A9pidermo%C3%AFdes-de-VADS.pdf>
192. Patricia Minaya Flores. Qualité de vie des aidants de patients atteints de cancer. Thèse de Doctorat. Université Aix Marseille. 2014
193. Pompen M, Gok M, Novák A, *et al.* Direct costs associated with the disease management of patients with unresectable advanced non-small-cell lung cancer in The Netherlands. *Lung Cancer.* 2009;**64**(1):110-6.

194. Vergnenègre A, Carrato A, Thomas M, *et al.* Real-world healthcare resource utilization in a European non-small cell lung cancer population: the EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;**30**(3):463-70.
195. Zhang X, Beachler DC, Masters E, *et al.* Health care resource utilization and costs associated with advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;**28**(2):255-65.
196. Korytowsky B, Radtchenko J, Nwokeji ED, *et al.* Understanding Total Cost of Care in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Pre- and Postapproval of Immuno-Oncology Therapies. *Am J Manag Care.* 2018 ;**24**(20):S439-447
197. Buja A, Rivera M, De Polo A, *et al.* Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model. *Thorac Cancer.* 2021;**12**(1):13-20.
198. Assurance Maladie : Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Proposition de l'Assurance Maladie pour 2020 [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>
199. Buja A, Pasello G, De Luca G, *et al.* Non–Small-Cell Lung Cancer: Real-World Cost Consequence Analysis. *JCO Oncol Pract.* 2021;**17**(8):e1085-93.
200. Lapassat M, Thao T. Immunothérapie anti-PD1 dans le mélanome en hospitalisation à domicile: enquête de satisfaction auprès des patients et des soignants. Thèse d'exercice de médecine. Université Grenoble Alpes. 2021
201. Shetty S. Determining Sample Size For Qualitative Research: What Is The Magical Number? | InterQ Research [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur : <https://interq-research.com/determining-sample-size-for-qualitative-research-what-is-the-magical-number/>
202. Mission « Régulation des produits de santé ». Pour un New Deal garantissant un accès égal et durable des patients à tous les produits de santé. Note de présentation du rapport de mission par la mission. 2023
203. APMnews. La DGOS va être réorganisée pour qu'elle réponde « mieux à ses missions » (Marie Daudé) [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=396560>
204. APMnews. Régulation des produits de santé : Elisabeth Borne signe une lettre de mission très ouverte [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/story.php?objet=392149>
205. Les Echos. Le gouvernement veut « réinterroger » le modèle de financement des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/economie-france/social/le-gouvernement-veut-reinterroger-le-modele-de-financement-des-medicaments-1900933>

## 14 ANNEXES

---

Tableau A 1 - Codes UCD recherchés par molécule .....	177
Tableau A 2 - Code CIM-10 des tumeurs d'intérêt.....	177
Tableau A 3 - Valeurs d'utilité utilisées en analyse en scénario.....	178
Tableau A 4 - Nombre de patients traités par une immunothérapie et sources .....	180
Tableau A 5 - Nombre de patients initiant une immunothérapie et décès évités par année.....	184
Tableau A 6 - Sources identifiées pour chaque critère .....	186
Tableau A 7 - Analyse de sensibilité sur la pondération de l'impact.....	192
Tableau A 8 - Proportion d'acteurs mentionnant un impact par corps de métier.....	193
Tableau A 9 - Description des impacts mentionnés dans la littérature et les entretiens .....	194
Tableau A 10 - Questionnaire CarGOQoL.....	196
Tableau A 11 - Evolution des coûts moyens par patient par catégorie .....	198
Tableau A 12 - Analyse en scénario de la fréquence d'administration et coûts des séances d'administration dans le CBNPC.....	199
Tableau A 13 - Analyse en scénario de la fréquence d'administration et coût des séances d'administration dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	200
Figure A 1 - Cartographie des impacts organisationnels (source : HAS) .....	201
Figure A 2 - Méthodologie de l'étude d'impact organisationnel des immunothérapies .....	202
Figure A 3 - Evolution du nombre moyen de passages à l'hôpital par patient chez les long-survivants (n=1630) .....	203
Figure A 4 - Evolution de la durée moyenne d'hospitalisation par patient chez les long-survivants (n=1630) .....	203

Tableau A 1 - Codes UCD recherchés par molécule

<b>Molécule</b>	<b>Codes UCD</b>
<b>Atezolizumab</b>	9431262 ; 9000225 ; 9451431 ; 9423179
<b>Avelumab</b>	9422518 ; 9424322 ; 9430736
<b>Durvalumab</b>	9440545 ; 9440551 ; 9433485 ; 9437939 ; 9436294
<b>Ipilimumab</b>	9374067 ; 9374050
<b>Nivolumab</b>	9403225 ; 9409021 ; 9405632 ; 9405649 ; 9409452 ; 9409469 ; 9438979 ; 9001870
<b>Pembrolizumab</b>	9419723 ; 9409535 ; 9403188

Tableau A 2 - Code CIM-10 des tumeurs d'intérêt

<b>Tumeur</b>	<b>Codes CIM-10</b>
<b>Carcinome épidermoïde de la tête et du cou</b>	C01; C03; C04; C05; C09; C10; C11; C12; C13; C32.
<b>Cancer du poumon</b>	C34
<b>Cancer du rein</b>	C64
<b>Cancer urothelial</b>	C67, C68
<b>Mélanome</b>	C43 (stade métastatique, code FichComp : I000264)
<b>Mésothéliome</b>	C45

Tableau A 3 - Valeurs d'utilité utilisées en analyse en scénario

Cancer	Indication	Immunothérapie	Valeurs d'utilité de SSP utilisées en scénario		Valeurs d'utilité de SPP utilisées en scénario	
			Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
<b>Carcinome épidermoïde de la T&amp;C</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	Nivolumab	0,715	0,772	0,585	0,671
	1 <sup>ère</sup> ligne	Pembrolizumab	0,726	0,800	0,642	0,708
<b>CBNPC</b>	2 <sup>ème</sup> ligne épidermoïde a/m	Nivolumab	0,706	0,740	0,486	0,574
	2 <sup>ème</sup> ligne non épidermoïde a/m	Nivolumab	0,728	0,758	0,633	0,684
	2 <sup>ème</sup> ligne m	Pembrolizumab	0,700	0,774	0,597	0,659
	2 <sup>ème</sup> ligne m	Atezolizumab	0,669	0,740	0,523	0,578
	1 <sup>ère</sup> ligne épidermoïde m (PD-L1 ≥50%)	Pembrolizumab	0,737	0,782	0,600	0,683
	1 <sup>ère</sup> ligne non épidermoïde m (PD-L1 ≥50%)	Pembrolizumab	0,737	0,782	0,600	0,683
	1 <sup>ère</sup> ligne non épidermoïde m	Pembrolizumab (+chimiothérapie)	0,700	0,740	0,612	0,677
	1 <sup>ère</sup> ligne épidermoïde m	Pembrolizumab (+chimiothérapie)	0,730	0,752	0,580	0,655
	1 <sup>ère</sup> ligne maintenance localement a	Durvalumab	0,755	0,835	0,713	0,789
<b>mCBPC</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	Atezolizumab (+chimiothérapie)	0,715	0,743	0,689	0,735
<b>mCCR</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	Nivolumab	0,716	0,832	0,734	0,755
	1 <sup>ère</sup> ligne	Nivolumab (+ ipilimumab)	0,733	0,765	0,668	0,706

	1 <sup>ère</sup> ligne	Pembrolizumab (+ axitinib)	0,750	0,824	0,720	0,791
<b>mCHC</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	Atezolizumab (+bevacizumab)	0,883	0,905	0,828	0,852
<b>mCU</b>	1 <sup>ère</sup> ligne maintenance	Avélumab	0,849	0,937	0,820	0,907
<b>mMélanome</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	Nivolumab	0,782	0,864	0,693	0,765
	1 <sup>ère</sup> ligne	Nivolumab (+ipili- mumab)	0,782	0,864	0,693	0,765
	1 <sup>ère</sup> ligne	Pembrolizumab	0,800	0,830	0,640	0,720
<b>mMésothéli- ome</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	Nivolumab (+ipili- mumab)	0,697	0,735	0,558	0,602

Tableau A 4 - Nombre de patients traités par une immunothérapie et sources

Tumeur	Indication et immunothérapie	Nombre de patients							
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Cancer a épidermoïde de la T&C	2 <sup>ème</sup> ligne (nivolumab)	0	0	0	0	1432 Source BMS (prévalent identique initiant car durée de traitement médiane inférieure à 2 mois)	2506 Source BMS (prévalent identique initiant car durée de traitement médiane inférieure à 2 mois)	2128 Source BMS (prévalent identique initiant car durée de traitement médiane inférieure à 2 mois)	1678 Source BMS (initiants)
	1 <sup>ère</sup> ligne (pembrolizumab)	0	0	0	0	0	0	235 Source BMS	778 Source BMS (initiants)
CBNPC	2 <sup>ème</sup> ligne épidermoïde a/m (nivolumab)	0	1342 Source BMS (initiants)	3305 Source BMS (initiants)	3924 Source BMS (initiants)	3787 Source BMS (prévalents rapportés à la proportion d'initiants de l'année précédentes + proportion épidermoïde avis CT)	2976 Source BMS (prévalents rapportés à la proportion d'initiants de l'année précédentes + proportion épidermoïde avis CT)	1732 Source BMS (prévalents multiplié par la proportion d'initiant de 2021)	1012 Source BMS (initiants)
	2 <sup>ème</sup> ligne non épidermoïde a/m (nivolumab)	0	1708 Source BMS (initiants)	4097 Source BMS (initiants)	5049 Source BMS (initiants)	4999 Source BMS (prévalents rapportés à la proportion d'initiants de l'année précédentes + proportion non épidermoïde avis CT)	3929 Source BMS (prévalents rapportés à la proportion d'initiants de l'année précédentes + proportion non épidermoïde avis CT)	1888 Source BMS (prévalents multiplié par la proportion d'initiant de 2021)	1515 Source BMS (initiants)
	2 <sup>ème</sup> ligne m (pembrolizumab)	0	0	0	731 Source OMEDIT + source BMS	1169 Source OMEDIT (rapport au	1169 Hypothèse d'équivalence par	1169 Hypothèse d'équivalence par	2163 Source BMS (initiants)

						nombre de mois de disponibilité)	rapport à l'année précédente	rapport à l'année précédente	
	2 <sup>ème</sup> ligne m (atezolizumab)	0	0	0	0	0	1464 Source BMS (initiants)	1464 Hypothèse d'équivalence par rapport à l'année précédente	1297 Source BMS (initiants)
	1 <sup>ère</sup> ligne épidermoïde m (PD-L1 ≥50%) (pembrolizumab)	0	0	0	4 Source BMS (prévalents) + proportion avis CT	1301 Source BMS (prévalents) + proportion avis CT	871 Source BMS (prévalents) + proportion avis CT	513 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année suivante) + proportion avis CT	685 Source BMS (initiants) + proportion avis CT
	1 <sup>ère</sup> ligne non épidermoïde m (PD-L1 ≥50%) (pembrolizumab)	0	0	0	12 Source BMS (prévalents) + proportion avis CT	3518 Source BMS (prévalents) + proportion avis CT	2355 Source BMS (prévalents) + proportion avis CT	1386 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année suivante) + proportion avis CT	1853 Source BMS (initiants) + proportion avis CT
	1 <sup>ère</sup> ligne non squamous m (pembrolizumab + chimiothérapie)	0	0	0	0	0	0	1820 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année suivante) + proportion avis CT	2311 Source BMS (initiants) + proportion avis CT
	1 <sup>ère</sup> ligne squamous m	0	0	0	0	0	967 Source BMS (initiants)	6768 Source BMS	7308

	(pembrolizumab + chimiothérapie)						(prévalents) + proportion avis CT	(prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année suivante) + proportion avis CT	Source BMS (initiants) + proportion avis CT
	1 <sup>ère</sup> ligne maintenance locally a	0	0	0	0	741 Publication des données d'ATU (initiants)	1032 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année 2021)	1580 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année 2021)	1625 Source BMS (initiants)
<b>mCBPC</b>	1 <sup>ère</sup> ligne (atezolizumab + chimiothérapie)	0	0	0	0	0	991 Rapport d'ATUc (initiants)	2671 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année suivante)	1607 Source BMS (initiants)
<b>mCCR</b>	2 <sup>ème</sup> ligne (nivolumab)	0	0	0	1397 Source BMS (initiants)	2099 Source BMS	2588 Source BMS	1182 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiants de l'année suivante)	760 Source BMS (initiants)
	1 <sup>ère</sup> ligne (nivolumab + ipilimumab)	0	0	0	0	0	0	681 Source BMS (initiants)	811 Source BMS (initiants)
	1 <sup>ère</sup> ligne (pembrolizumab + axitinib)	0	0	0	0	0	0	718 Source BMS (initiants)	1270 Source BMS (initiants)
<b>mCHC</b>	1 <sup>ère</sup> ligne (Atezolizumab + bevacizumab)	0	0	0	0	0	0	519 Avis CT (rapport AP)	1132 Avis CT (rapport AP)

<b>mCU</b>	1 <sup>ère</sup> ligne maintenance (Avelumab)	0	0	0	0	0	0	263 Avis CT (rapport AP)	525 Avis CT (rapport AP)
<b>mMélanome</b>	1 <sup>ère</sup> ligne (nivolumab)	23 Rapport INCa + Rapport ATU	757 Rapport INCa + Rapport ATU	828 Rapport INCa + Rapport ATU	760 Source BMS (initiés)	1106 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiés de l'année précédente)	1820 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiés de l'année 2017)	1343 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiés de l'année 2021)	934 Source BMS (initiés)
	1 <sup>ère</sup> ligne (Nivolumab + ipilimumab)	0	0	0	0	0	362 Source BMS (initiés)	1001 Source BMS	852 Source BMS (initiés)
	1 <sup>ère</sup> ligne (pembrolizumab)	142 Rapport INCa + Rapport ATU	848 Rapport INCa + Rapport ATU	788 Rapport INCa + Rapport ATU	832 Source OMEDIT + source BMS	1124 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiés de l'année précédente)	1137 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiés de l'année 2017)	870 Source BMS (prévalents multipliés par la proportion d'initiés de l'année 2021)	792 Source BMS (initiés)
<b>mMésothéliome</b>	1 <sup>ère</sup> ligne (Nivolumab + ipilimumab)	0	0	0	0	0	0	0	215 Source BMS (initiés)





Tableau A 6 - Sources identifiées pour chaque critère

Macro-critère	Critères	Sources
1	1.1	
	1.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cairns L, Aspeslagh S, Anichini A, <i>et al.</i> Cancer immunotherapy: from the lab to clinical applications-Potential impact on cancer centres' organisation. <i>Ecancermedalscience</i>. 2016; 10:691.</li> <li>- Couraud, S., Westeel, V., Ranchon, F., <i>et al.</i> Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. <i>Cancer bronchique non à petites cellules. Edition</i>. 2019</li> <li>- Danson S, Hook J, Marshall H, <i>et al.</i> Are we over-treating with checkpoint inhibitors? <i>Br J Cancer</i>. 2019 <b>121</b>(8):629-630</li> <li>- Denis H, Davoine C, Bermudez E, <i>et al.</i> Specific immunotherapies in the treatment of cancers. <i>Bull Cancer</i>. 2019 ; <b>106</b>(1):37-47.</li> <li>- Dubois M, Ardin C, André F, <i>et al.</i> The revolution of immuno-oncology therapy: review of immune checkpoint inhibitors efficacy. <i>Med Sci</i>. 2019; <b>35</b>(12):937-945</li> <li>- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., <i>et al.</i> Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i>. 2019 ; <b>30</b>(5), 706-720.</li> <li>- Ferreira M, Cortot AB. Quelle durée de traitement pour l'immunothérapie dans le cancer bronchique? <i>Rev Mal Respir</i>. 2020 ; <b>12</b>(2) :339-343</li> <li>- Friedlaender A, Kim C, Addeo A. Rethinking the Optimal Duration of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer Throughout the COVID-19 Pandemic. <i>Front Oncol</i>. 2020; <b>10</b>:862</li> <li>- Kourie HR, Awada G, Awada A. The second wave of immune checkpoint inhibitor tsunami: advance, challenges and perspectives. <i>Immunotherapy</i>. 2017;<b>9</b>(8):647-657.</li> <li>- Livre Blanc – Les défis de l'immunothérapie en oncologie. Disponible : Livre-Blanc-immunotherapie.pdf (imagineformargo.org)</li> <li>- Maritaz C, Broutin S, Chaput N <i>et al.</i> Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? <i>J Hematol Oncol</i>. 2022;<b>15</b>(1):6</li> <li>- Rabeau A., Lavesque J., Joseph C. <i>et al.</i> Practical issues in immunotherapy in non-small cell lung cancer: dose, duration, rate of treatment, reintroduction. <i>Rev Mal Respir</i>. 2021 ; <b>13</b>(1):164-173</li> <li>- Robert C, Marabelle A, Herrscher H, <i>et al.</i> Immunotherapy discontinuation - how, and when? Data from melanoma as a paradigm. <i>Nat Rev Clin Oncol</i>. 2020;<b>17</b>(11):707-715.</li> <li>-Storme S, Debieuvre D, Souquet PJ <i>et al.</i> Prescription de l'immunothérapie chez les patients « long-répondeurs » <i>Rev Mal Respir</i>. 2022 ; <b>39</b>(7):578-586</li> <li>- Wilkinson AM. L'immunothérapie. <i>Can Fam Physician</i>. 2021; <b>67</b>(7):174-177.</li> </ul>
	1.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cahier des charges – Expérimentation de suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie. Disponible : <a href="#">Projet d'expérimentation de suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie (sante.fr)</a></li> <li>- Joly F, Michot JM, Dourthe LM, <i>et al.</i> Cancer du rein métastatique : gestion des toxicités des combinaisons [Metastatic renal cell carcinoma: Management of toxicities of combinations]. <i>Bull Cancer</i>. 2022 ;<b>109</b>(7-8) :844-861</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laparra A., Champiat S., Michot JM. <i>et al.</i> Prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie des cancers. <i>Rev Prat.</i> 2021. <b>51</b>(4):400-407</li> <li>- Pages, C., Vildary, C., Boulanger, P., <i>et al.</i> Immunothérapie au plus proche du patient : l'expérience du domicile. In <i>Annales de Dermatologie et de Vénérologie.</i> 2020. 147(12) :314-315.</li> </ul>
	1.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cahier des charges – Expérimentation de suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie. Disponible : <a href="#">Projet d'expérimentation de suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie (sante.fr)</a></li> <li>- Ministère des solidarités et de la santé - Avis modificatif du comité technique de l'innovation en santé sur le projet d'expérimentation « Suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie. Disponible : <a href="https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/immunotherapie_clb-avis_ctis_actualise.pdf">https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/immunotherapie_clb-avis_ctis_actualise.pdf</a></li> <li>- Pages, C., Vildary, C., Boulanger, P., <i>et al.</i> Immunothérapie au plus proche du patient : l'expérience du domicile. In <i>Annales de Dermatologie et de Vénérologie.</i> 2020. <b>147</b>(12):314-315.</li> <li>- Réseau régional de cancérologie Onco-occitanie. Outils d'aide à la prescription des inhibiteurs de checkpoint en oncologie. Disponible : <a href="#">outils-d-aide-a-la-prescription-des-inhibiteurs-de-check-points-2016.pdf</a></li> </ul>
	1.5	
	1.6	
2	2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>-AFIC : Livre blanc de l'infirmière de pratique avancée en cancérologie. Disponible : <a href="http://www.ecole-montsouris.fr/wp-content/uploads/2018/03/annonce_livreblanc_IPA_12032018.pdf">http://www.ecole-montsouris.fr/wp-content/uploads/2018/03/annonce_livreblanc_IPA_12032018.pdf</a></li> <li>- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, <i>et al.</i> Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. <i>Ann Oncol.</i> 2016; <b>27</b>(4):559-74</li> <li>- Champiat S &amp; Soria JC Nouvelles pratiques en immuno-oncologie : une révolution et un immense défi scientifique et médical. <i>Med Sci (Paris).</i> 2017 ; <b>33</b> : 563-4.</li> <li>- Drasson M &amp; Zelek L. La médecine personnalisée en cancérologie : vers une complexité des stratégies thérapeutiques, dans Amsellem N &amp; Bataille P, <i>Le cancer : un regard sociologique – Biomédicalisation et Parcours de Soins.</i> Editions La Découverte 2018</li> <li>- Denis H, Davoine C, Bermudez E, <i>et al.</i> Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. <i>Bull Cancer.</i> 2019. <b>106</b>(1):37-47.</li> <li>- ESMO – Les effets secondaires liés à l'immuno-thérapie. Available from : <a href="#">Guide pour les Patients les Effets Secondaires Liés à l'Immunothérapie (esmo.org)</a></li> <li>- François S, Lakomy D, Fabien N. Place du laboratoire d'auto-immunité au cours des traitements par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire. <i>Rev Francph Lab.</i> 2022 ; 542 :63-69</li> <li>- Galvez Christelle. Les professionnels ont très envie de s'impliquer dans la prise en charge de l'immunothérapie à domicile. Disponible : <a href="https://www.infirmiers.com/profession-infirmiere/concepts-de-soin/les-professionnels-ont-tres-envie-de-s-impliquer-dans-la-prise-en-charge-de-l-immunotherapie-a-domicile-christelle-galvez-laureate-de-femmes-de-sante.html">https://www.infirmiers.com/profession-infirmiere/concepts-de-soin/les-professionnels-ont-tres-envie-de-s-impliquer-dans-la-prise-en-charge-de-l-immunotherapie-a-domicile-christelle-galvez-laureate-de-femmes-de-sante.html</a></li> <li>- Grioux-Leprieur E. Rechallenge de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV: Rechallenge of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer. <i>Rev Mal Respir.</i> 2022 ;<b>14</b> :47-51</li> <li>- Hospices civils de Lyon. Immunothérapie anti-cancéreuse. Disponible : <a href="https://www.chu-lyon.fr/immunotherapie-anti-cancereuse">https://www.chu-lyon.fr/immunotherapie-anti-cancereuse</a></li> <li>- Institut Gustave Roussy. Disponible : <a href="https://formation.gustaveroussy.fr/shop/du-d-immuno-oncologie#">https://formation.gustaveroussy.fr/shop/du-d-immuno-oncologie#</a></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kotecki N. Evolution des traitements en cancérologie – Adaptation des hôpitaux de jours. Disponible : <a href="#">Evolution des traitements en cancérologie et adaptation des HDJ (keeo.com)</a></li> <li>- Kostine M, Richez C, Gottenberg JE, <i>et al.</i> FRI0701 French specialists and immune-related adverse events of cancer immunotherapy: a state of the art from several national expert networks. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>. 2018;<b>77</b>:869.</li> <li>- Kourie HR, Klastersky J. Immune checkpoint inhibitors side effects and management. <i>Immunotherapy</i>. 2016. <b>8</b>(7):799-807.</li> <li>- Lena H &amp; Ricordel C. Adverse events of immunotherapy. <i>Rev Mal Respir</i>. 2017. <b>9</b>(2):325-331.</li> <li>- Livre Blanc – Les défis de l’immunothérapie en oncologie. Disponible : Livre-Blanc-immunotherapie.pdf (imagineformargo.org)</li> <li>- Moro-Sibilot D, Audigier-Valette C, Gajj Levrà M <i>et al.</i> The new clinical management in thoracic oncology in 2017. <i>Rev Mal Respir</i>. 2017 ; <b>9</b>(2):360-366.</li> <li>- Prise en charge du cancer par l’immunothérapie. Available from : <a href="https://demo.cepfor.com/produit/prise-en-charge-du-cancer-par-limmunotherapie">https://demo.cepfor.com/produit/prise-en-charge-du-cancer-par-limmunotherapie</a>.</li> <li>- Rabeau A., Lavesque J., Joseph C. <i>et al.</i> Practical issues in immunotherapy in non-small cell lung cancer: dose, duration, rate of treatment, reintroduction. <i>Rev Mal Respir</i>. 2021 ; <b>13</b>(1):164-173</li> <li>- Réseau régional de cancérologie Onco-occitanie. Outils d’aide à la prescription des inhibiteurs de checkpoint en oncologie. Available from : outils-d-aide-a-la-prescription-des-inhibiteurs-de-check-points-2016.pdf.</li> <li>-Robert C, A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. <i>Nat Commun</i>. 2020 ; <b>11</b>(1):3801</li> <li>- Ruste V., Goldschmidt V., Laparra A. <i>et al.</i> The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry. <i>Eur J Cancer</i>. 2021 ; <b>158</b>:217-224</li> <li>- Silvan F. « Optimiser le parcours de santé en HDJ », dans ONCONnexion, PR Editions, 2021</li> <li>- Wasielewski E., Gauvain C., Cortot A.B. Critères d’évaluation radiologique des patients sous immunothérapie. <i>Rev Mal Respir</i>. 2019 ; <b>11</b>(4) :457-67</li> </ul>
2.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blanc JF. Impact des nouvelles combinaisons immuno-oncologiques sur la prise en charge et les parcours patients dans le traitement du cancer hépatocellulaire. <i>Hépatogastro &amp; Oncologie Digestive</i>. 2021. <b>28</b>(1):9-22.</li> <li>- Cancéropole CLARA. Disponible : <a href="https://www.canceropole-clara.com/nos-actions/animation-de-la-communaute-scientifique/">https://www.canceropole-clara.com/nos-actions/animation-de-la-communaute-scientifique/</a></li> <li>- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, <i>et al.</i> Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. <i>Ann Oncol</i>. 2016; <b>27</b>(4):559-74.</li> <li>- Coudert V, Penel N, De Delay MC, Forestier A. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire en oncologie : cartographie des pratiques françaises. <i>Bull Cancer</i>. 2022 ; 109(11) :1217-26</li> <li>- Créquit P., Duchemann B., Canellas A. <i>et al.</i> Assessment, prevention and management of toxicities of chemotherapy, anti-angiogenic and immunotherapy. <i>Rev Mal Respir</i>. 2018 <b>10</b>(3):398-407.</li> <li>- Denis H, Davoine C, Bermudez E, <i>et al.</i> Specific immunotherapies in the treatment of cancers. <i>Bull Cancer</i>. 2019. <b>106</b>(1):37-47.</li> <li>- Galvez Christelle. Les professionnels ont très envie de s’impliquer dans la prise en charge de l’immunothérapie à domicile. Disponible : <a href="https://www.infirmiers.com/profession-infirmiere/concepts-de-soin/les-professionnels-ont-tres-envie-de-s-impliquer-dans-la-prise-en-charge-de-l-immunotherapie-a-domicile-christelle-galvez-laureate-de-femmes-de-sante.html">https://www.infirmiers.com/profession-infirmiere/concepts-de-soin/les-professionnels-ont-tres-envie-de-s-impliquer-dans-la-prise-en-charge-de-l-immunotherapie-a-domicile-christelle-galvez-laureate-de-femmes-de-sante.html</a></li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grioux-Leprieur E. Rechallenge de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV: Rechallenge of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer. <i>Rev Mal Respir.</i> 2022 ;<b>14</b> :47-51</li> <li>- Hôpitaux Cibles de Lyon. Aux HCL, prédire et gérer les toxicités des immunothérapies • Réseau CHU. Disponible : <a href="https://www.reseau-chu.org/article/aux-hcl-predire-et-gerer-les-toxicites-des-immunotherapies/">https://www.reseau-chu.org/article/aux-hcl-predire-et-gerer-les-toxicites-des-immunotherapies/</a></li> <li>- Kourie HR, Klastersky J. Immune checkpoint inhibitors side effects and management. <i>Immunotherapy.</i> 2016. <b>8</b>(7):799-807.</li> <li>- Livre Blanc – Les défis de l'immunothérapie en oncologie. Disponible : Livre-Blanc-immunotherapie.pdf (imagineformargo.org)</li> <li>- OMEDiT Paca Corse – Retour sur la pharmacie clinique en Oncologie. Disponible : <a href="https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2022/09/Newsletter_2e-JPCO.pdf">https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2022/09/Newsletter_2e-JPCO.pdf</a></li> <li>- Sicard J &amp; Veron F. The European cancer congress from the perspective of the community pharmacist. <i>Actual Pharm.</i> 2019. <b>58</b>(582):38-43.</li> <li>- Tree AC, Harding V, Bhangu A., <i>et al.</i> The need for multidisciplinary in specialist training to optimize future patient care. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2017.<b>14</b>(8):508-517.</li> <li>- Thimotte L. Patients traités par immunothérapie : quelle prise en charge en médecine de ville. Thèse de Médecine, Aix-Marseille Université. 2018</li> <li>- Rivert V., Quantin X., Faillie J.L., <i>et al.</i> Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint immunologique : données de la réunion de concertation pluridisciplinaire « ToxImmun » en Occitanie Est. <i>Rev Med Interne.</i> 2021 ; <b>42</b>(5) :310-319</li> <li>-Robert C, A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. <i>Nat Commun.</i> 2020 ; <b>11</b>(1):3801</li> </ul>
	2.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cairns L, Aspeslagh S, Anichini A, <i>et al.</i> Cancer immunotherapy: from the lab to clinical applications-Potential impact on cancer centres' organisation. <i>Ecancermedicalscience.</i> 2016 10:691.</li> <li>- Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Disponible : <a href="http://chu-toulouse.trait.union.156.avec.liens.pdf">chu_toulouse_trait_union_156_avec_liens.pdf (chu-toulouse.fr)</a></li> <li>- Denis H, Davoine C, Bermudez E, <i>et al.</i> Specific immunotherapies in the treatment of cancers. <i>Bull Cancer.</i> 2019. <b>106</b>(1):37-47.</li> <li>- Kotecki N. Evolution des traitements en cancérologie – Adaptation des hôpitaux de jours. Disponible : <a href="http://www.keeo.com/evolution-des-traitements-en-cancerologie-et-adaptation-des-hdj">Evolution des traitements en cancérologie et adaptation des HDJ (keeo.com)</a></li> <li>- Kourie HR, Awada G, Awada A. The second wave of immune checkpoint inhibitor tsunami: advance, challenges and perspectives. <i>Immunotherapy.</i> 2017.<b>9</b>(8):647-657.</li> <li>- Livre Blanc – Les défis de l'immunothérapie en oncologie. Disponible : Livre-Blanc-immunotherapie.pdf (imagineformargo.org).</li> <li>- Rabeau A., Lavesque J., Joseph C. <i>et al.</i> Practical issues in immunotherapy in non-small cell lung cancer: dose, duration, rate of treatment, reintroduction. <i>Rev Mal Respir.</i> 2021 ; <b>13</b>(1):164-173</li> <li>- Silvan F. « Optimiser le parcours de santé en HDJ », dans ONCONnexion, PR Editions, 2021</li> </ul>
	2.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coudert V, Penel N, De Delay MC, Forestier A. Gestion des toxicités induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire en oncologie : cartographie des pratiques françaises. <i>Bull Cancer.</i> 2022 ; 109(11) :1217-26</li> <li>- Denis H, Davoine C, Bermudez E, <i>et al.</i> Specific immunotherapies in the treatment of cancers. <i>Bull Cancer.</i> 2019. <b>106</b>(1):37-47.</li> <li>- Kourie HR, Awada G, Awada A. The second wave of immune checkpoint inhibitor tsunami: advance, challenges and perspectives. <i>Immunotherapy.</i> 2017;<b>9</b>(8):647-657.</li> <li>- Livre Blanc – Les défis de l'immunothérapie en oncologie. Disponible : Livre-Blanc-immunotherapie.pdf (imagineformargo.org).</li> </ul>

	2.5	<p>-Castel H, Joly F. Immunothérapies du cancer : quel impact sur les fonctions cognitives ? [Immunotherapies of cancer: Is there any impact on patient cognitive functions?]. <i>Med Sci (Paris)</i>. 2020;<b>36</b>(8-9):695-699.</p> <p>-Chouaid C, Rousseau-Bussac G, Monnet I. Quality of life of immunotherapy-treated lung cancer patients. <i>Rev Mal Respir</i>. 2018. <b>10</b>(4):487-490.</p> <p>- CHU Liège. Disponible : <a href="http://chuliege.be">Cancer, et après ? (chuliege.be)</a></p> <p>- Cotté FE, Voillot P, Bennett B, Exploring the Health-Related Quality of Life of Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: Social Media Study. <i>J Med Internet Res</i>. 2020. <b>22</b>(9):e19694.</p> <p>-Domnariu PA, Noel N, Hardy-Leger I, Michot JM, Lambotte O. Long-term impact of immunotherapy on quality of life of surviving patients: A multi-dimensional descriptive clinical study. <i>Eur J Cancer</i>. 2021. 148 :211-214</p> <p>- Eseadi C, Umoke P, Nwosummba V, Immunotherapy and psychotherapy for cancer patients: a viewpoint. <i>Int Med Journal</i>. 2020. 27(6):725-727</p> <p>- Houédé N, Flahault C, Gross-Goupil M, <i>et al</i>. Cancer de la vessie localement avancé ou métastatique : identification des freins et leviers du parcours des patients en France. <i>Bull Cancer</i>. 2022 ; <b>109</b>(9) :925-937</p> <p>- Kaufman HL, Atkins MB, Subedi P, <i>et al</i>. The promise of Immuno-oncology: implications for defining the value of cancer treatment. <i>J Immunother Cancer</i>. 2019. <b>7</b>(1):129.</p> <p>-McFarland DC. New lung cancer treatments (immunotherapy and targeted therapies) and their associations with depression and other psychological side effects as compared to chemotherapy. <i>Gen Hosp Psychiatry</i>. 2019.<b>60</b>:148-155.</p> <p>- Wilczynski O, Boisbouvier A, Radoszycki <i>et al</i>. Place de la qualité de vie dans le parcours des patients atteints de cancer et traités par immunothérapie : enquête auprès d'une communauté de patients en ligne. <i>Rev Epidemiol Sante Publique</i>. 2019 ; <b>67</b>(4) :189</p>
	2.6	<p>- Ceyrac T, Corny J, Raybaut C. <i>et al</i>. Market access agreements: Definition and features. Could MAA be defined as a solution for immunotherapy funding by French health system? <i>Ann Pharm Fr</i>. 2018. <b>76</b>(4):265-272.</p> <p>- Ministère des solidarités et de la santé. Note d'information n°DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239. Disponible : <a href="http://solidarites-sante.gouv.fr">Santé, Protection sociale, Solidarité - N° 12 du 15 janvier 2021 (solidarites-sante.gouv.fr)</a></p> <p>- Sénat – Médicaments innovants: consolider le modèle français d'accès précoce. Disponible : <a href="http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5694.html">http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5694.html</a></p>
3	3.1	
	3.2	<p>- Académie Nationale de Médecine – L'immunothérapie des cancers : penser aux personnes âgées. Disponible : <a href="https://www.academie-medicine.fr/immunotherapie-des-cancers-penser-aux-personnes-agees/">https://www.academie-medicine.fr/immunotherapie-des-cancers-penser-aux-personnes-agees/</a></p> <p>- Denis H, Davoine C, Bermudez E, <i>et al</i>. Specific immunotherapies in the treatment of cancers. <i>Bull Cancer</i>. 2019. <b>106</b>(1):37-47.</p> <p>- Le Figaro – Immunothérapie : en France, un accès parfois difficile à ces innovations. Disponible : <a href="https://www.lefigaro.fr/sciences/immunotherapie-en-france-un-acces-parfois-difficile-a-ces-innovations-20210222">https://www.lefigaro.fr/sciences/immunotherapie-en-france-un-acces-parfois-difficile-a-ces-innovations-20210222</a>.</p> <p>- Livre Blanc – Les défis de l'immunothérapie en oncologie. Disponible : Livre-Blanc-immunotherapie.pdf (imagineformargo.org).</p>
	3.3	<p>- Beaulieu E, Spanjaart A, Roes A <i>et al</i>. Health-related quality of life in cancer immunotherapy: a systematic perspective, using causal loop diagrams. <i>Qual Life Res</i>. 2022; <b>31</b>:2357-66.</p> <p>- Bigay-Gamé L, Sanchis Borja M, Gernigon C <i>et al</i>. Le retour au travail des patients longs répondeurs à l'immunothérapie. <i>Correspondence en onco-thoracique</i>. 2021</p>

	<p>-Castel H, Joly F. Immunothérapies du cancer : quel impact sur les fonctions cognitives ? [Immunotherapies of cancer: Is there any impact on patient cognitive functions?]. <i>Med Sci (Paris)</i>. 2020. <b>36</b>(8-9):695-699.</p> <p>- CHU Liège. Disponible : <a href="http://chuliege.be">Cancer, et après ? (chuliege.be)</a></p> <p>- Cotté FE, Voillot P, Bennett B, <i>et al</i>. Exploring the Health-Related Quality of Life of Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: Social Media Study. <i>J Med Internet Res</i>. 2020. <b>22</b>(9):e19694.</p> <p>-Domnariu PA, Noel N, Hardy-Leger I, Michot JM, Lambotte O. Long-term impact of immunotherapy on quality of life of surviving patients: A multi-dimensional descriptive clinical study. <i>Eur J Cancer</i>. 2021. 148 :211-214</p> <p>- Eseadi C, Umoke P, Nwosummba V, Immunotherapy and psychotherapy for cancer patients: a viewpoint. <i>Int Med Journal</i>. 2020. <b>27</b>(6):725-727</p> <p>- Fondation ARC pour la recherche sur le cancer – Soigner un cancer par immunothérapie. Available from : <a href="http://fiche-immunotherapie2020_0.pdf(fondation-arc.org)">fiche immunotherapie2020_0.pdf (fondation-arc.org)</a></p> <p>- Le Figaro – Cancer, l’espoir de vaincre la maladie. Disponible : <a href="https://www.lefigaro.fr/sciences/dossier/cancer-guerir-maladie-immunotherapie-chimiotherapie-cellules-cancereuses-sante">https://www.lefigaro.fr/sciences/dossier/cancer-guerir-maladie-immunotherapie-chimiotherapie-cellules-cancereuses-sante</a></p> <p>- Park R, Shaw JW, Korn A, <i>et al</i>. The value of immunotherapy for survivors of stage IV non-small cell lung cancer: patient perspectives on quality of life. <i>J Cancer Surviv</i>. 2020;<b>14</b>(3):363-376.</p> <p>- Vayr F, Levant A, Bigay-Game L <i>et al</i>. Immunothérapie et impact professionnel chez les patients atteints d’un cancer du poumon : revue systématique et premiers résultats d’une étude menée à Créteil et à Toulouse. <i>Arch Mal Prof et Env</i>. 2018 ; <b>79</b>(3) :240</p>
3.4	<p>-European Medicines Agency – Keytruda. Disponible : <a href="http://Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu)">Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu)</a></p> <p>-European Medicines Agency – Opdivo. Disponible : <a href="http://OPDIVO, INN-nivolumab (europa.eu)">OPDIVO, INN-nivolumab (europa.eu)</a></p> <p>-European Medicines Agency – Tecentriq. Disponible : <a href="http://Tecentriq, INN-atezolizumab (europa.eu)">Tecentriq, INN-atezolizumab (europa.eu)</a></p>

Tableau A 7 - Analyse de sensibilité sur la pondération de l'impact

Macro-critères	Critères		Pourcentage d'acteurs mentionnant un impact	Nombre d'impacts mentionnés	Poids de l'impact
1 Impacts sur le PRO-CESSUS de soins	1.1	Modifie les délais d'entrée dans le processus	41%	12	6,5
	1.2	Modifie le rythme ou la durée du processus	89%	26	7,1
	1.3	Modifie la chronologie ou le contenu du processus	70%	21	6,4
	1.4	Modifie les quantités ou types de personnels participant au processus : vision quantitative des ressources humaines	63%	18	7,3
	1.5	Modifie le type ou la fréquence d'utilisation des produits, dispositifs, matériels, équipements, locaux et systèmes d'information utilisés dans le processus : vision en termes de ressources matérielles ou numériques	63%	18	5,5
	1.6	Modifie la qualité et la sécurité de l'environnement ou le contexte dans lequel se déroule le processus	52%	14	6,9
2 Impacts sur les CAPACITES et COMPETENCES nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins	2.1	Modifie le besoin en compétences, l'expertise requise liée à la délivrance ou à la réalisation des soins, les savoirs, savoir-faire et savoir-être de l'acteur	93%	26	9,1
	2.2	Modifie la capacité de partage ou de transfert de compétences, de connaissances, de savoirs, de savoir-faire avec d'autres acteurs	89%	24	9,2
	2.3	Modifie les capacités d'ordonnement et de planification au sein des services de soins ou entre les services de soins, ou bien au niveau spécifique du patient ou de l'aidant	78%	22	8,2
	2.4	Modifie les capacités d'ordonnement et de planification entre les structures de soins, ou combinaison d'acteurs	67%	19	7,7
	2.5	Modifie les conditions de travail ou les conditions de vie des acteurs	89%	28	7,1
	2.6	Modifie les modalités, la nature, ou l'origine des financements des acteurs	48%	13	8,1
3 Impacts sur la SOCIETE ou COLLECTIVITE	3.1	Impact sur la collectivité en termes de sécurité sanitaire	48%	14	6,0
	3.2	Impact sur les inégalités sociales ou l'accessibilité aux soins	67%	22	6,6
	3.3	Impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société dans son ensemble	78%	21	7,3
	3.4	Impact sur l'empreinte écologique	48%	13	4,0

Tableau A 8 - Proportion d'acteurs mentionnant un impact par corps de métier

Macro-critères	Critères	Impact médecins (n=15)	Impact non-médecins				
			Total (n=12)	Pharmacien-ne-s (n=6)	Infirmier-e-s (n=3)	Associations de pa- tients (n=3)	
1	Impacts sur le PROCESSUS de soins	1.1	47%	33%	67%	0%	0%
		1.2	93%	83%	83%	100%	67%
		1.3	80%	58%	67%	67%	33%
		1.4	60%	67%	67%	67%	67%
		1.5	60%	67%	83%	67%	33%
		1.6	67%	33%	50%	0%	33%
2	Impacts sur les CAPACITES et COMPETENCES nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins	2.1	93%	92%	83%	100%	100%
		2.2	100%	75%	67%	67%	100%
		2.3	73%	83%	100%	100%	33%
		2.4	67%	67%	67%	100%	33%
		2.5	93%	83%	83%	100%	100%
		2.6	27%	75%	100%	33%	0%
3	Impacts sur la SOCIETE ou COL- LECTIVITE	3.1	53%	42%	33%	100%	0%
		3.2	73%	58%	50%	67%	67%
		3.3	80%	75%	67%	67%	100%
		3.4	33%	67%	83%	67%	33%

Tableau A 9 - Description des impacts mentionnés dans la littérature et les entretiens

Critères	Informations identifiées uniquement dans la littérature	Informations identifiées uniquement dans les entretiens	Informations identifiées dans les deux sources
1.2: Modifie le rythme ou la durée du processus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de stabilité des immunothérapies inconnue of ICIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la durée de gestion des cas de pharmacovigilance</li> <li>- Augmentation de la durée de production</li> <li>- Difficulté de prédire la durée de traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la durée de traitement</li> <li>- Modification de la fréquence (dépendante de l'indication)</li> <li>- Durée optimale de traitement inconnue</li> <li>- Prise en charge des EIs</li> </ul>
2.1: Modifie le besoin en compétences, l'expertise requise liée à la délivrance ou à la réalisation des soins, les savoirs, savoir-faire et savoir-être de l'acteur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Création des infirmier-e-s de pratique avancée (IPA)</li> <li>- Profil de parcours patients</li> <li>- Critères d'évaluation radiologique</li> <li>- Les biomarqueurs d'intérêt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestion des inventaires des médicaments onéreux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nouvelles formations pour les professionnels (médecins, pharmacien-ne-s, infirmier-e-s)</li> <li>- Nouvelles formations sur les EIs (médecins, pharmacien-ne-s, infirmier-e-s, biologistes)</li> <li>- Création de réseaux d'experts / base de données de pharmacovigilance</li> <li>- Education thérapeutique des patients</li> </ul>
2.2: Modifie la capacité de partage ou de transfert de compétences, de connaissances, de savoirs, de savoir-faire avec d'autres acteurs	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le savoir expérientiel des patients sur les EIs permet d'aider les autres</li> <li>-Scission des connaissances (les médecins généralistes sont moins impliqués dans le suivi des patients traités par immunothérapie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Création de réseaux d'experts / réunion de concertation pluridisciplinaire (EIs, rechallenge)</li> <li>- Coordination pour la gestion des EIs</li> <li>- Implication de plus d'acteurs (internistes, immunologues)</li> <li>- Transfert de compétence (suivi des patients &amp; gestion des EIs) de l'hôpital aux établissements de ville ou aux établissements d'hospitalisation à domicile</li> <li>- Transferts de compétences entre les professionnels hospitaliers (oncologues, spécialistes d'organe, internistes, IPA)</li> </ul>
2.3: Modifie les capacités d'ordonnancement et de planification au sein des services de soins ou entre les services de soins, ou bien au niveau spécifique du patient ou de l'aidant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seuls les centres de lutte contre le cancer (CLCC) et les centres hospitaliers universitaires ont eu la capacité de se réorganiser</li> </ul>	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la durée de traitement (jusqu'à progression)</li> <li>- Saturation des services d'hôpitaux de jour</li> <li>- Besoin et intérêt de réorganiser les services (hospitalisation de jour)</li> <li>- Augmentation de la production de traitement (saturation des incubateurs)</li> </ul>

Critères	Informations identifiées uniquement dans la littérature	Informations identifiées uniquement dans les entretiens	Informations identifiées dans les deux sources
2.4: Modifie les capacités d'ordonnancement et de planification entre les structures de soins, ou combinaison d'acteurs	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Planification et gestion des établissements d'hospitalisation à domicile (lorsqu'elles sont différenciées des hôpitaux de jour)</li> <li>- Suivi des patients par des spécialistes pour les EIs et administration des traitements dans les services d'hôpitaux de jour de proximité</li> <li>- Les professionnels de santé de ville sont moins impliqués dans la prise en charge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfert de patients entre services ou entre centres pour la gestion des EIs</li> <li>- Gestion des EIs à travers des réseaux d'experts ou RCP inter-hôpitaux</li> </ul>
2.5: Modifie les conditions de travail ou les conditions de vie des acteurs	<u>Qualité de vie des patients :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité de vie : aspects cognitifs et psychologiques</li> <li>- Intérêt de l'évaluation à long terme de la qualité de vie</li> </ul>	<u>Condition et qualité de vie au travail des professionnels de santé :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diversification des pratiques des établissements d'hospitalisation à domicile</li> <li>- Garde ou astreinte nécessaire pour la gestion des EIs</li> <li>- Formation obligatoire</li> <li>- Charge de travail renforcée</li> </ul> <u>Qualité de vie des patients :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espoir</li> </ul>	<u>Qualité de vie des patients :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amélioration de la qualité et des conditions de vie</li> <li>- Retour possible au travail</li> </ul>
2.6: Modifie les modalités, la nature, ou l'origine des financements des acteurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrats d'accès au marché</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Financement des infirmier-e-s au parcours</li> <li>- Investissement majeur de la part des hôpitaux</li> <li>- Difficulté dans la prévision des dépenses pour les établissements (élargissement des indications)</li> <li>- Suivi compliqué de l'ensemble des méthodes de financement (accès dérogatoire, article 51, financement dérogatoire)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programme d'accès dérogatoire</li> <li>- Financement dérogatoire</li> <li>- Financement des hospitalisations à domicile</li> </ul>
3.3: Impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société dans son ensemble	<u>Relations sociales des patients :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité de vie : aspects cognitifs et psychologiques</li> <li>- Intérêt de l'évaluation à long terme de la qualité de vie</li> </ul>	<u>Impact pour les patients et la société :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicités moins visibles</li> <li>- Amélioration de relations sociales et familiales</li> <li>- Meilleure intégration du patient dans la société</li> </ul> <u>Impact pour les professionnels de santé :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relations inter-professionnelles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impact sociétal</li> <li>- Perception du cancer / Espoir</li> <li>- Retour au travail possible</li> </ul>

Tableau A 10 - Questionnaire CarGOQoL

Item	Dimension
En rapport avec la personne que vous aidez, avez-vous ...	
été angoissé(e), inquiet(e) ?	Bien-être psychologique
été triste, déprimé(e) ?	Bien-être psychologique
été moralement fatigué(e), usé(e) ?	Bien-être psychologique
été stressé(e) ?	Bien-être psychologique
eu le sentiment de manquer de liberté ?	Fardeau
été gêné(e) de rester enfermé(e) ?	Fardeau
été gêné(e) par le fait que votre vie était entièrement consacrée à la personne aidée ?	Fardeau
été gêné(e) d'être la seule personne à apporter l'aide ?	Fardeau
été satisfait(e) des informations données par les soignants (médecins, infirmières) ?	Relation avec les services de soins
été rassuré(e) par les soignants (médecins, infirmières) ?	Relation avec les services de soins
eu le sentiment que votre rôle d'aidant était reconnu par les soignants (médecins, infirmières) ?	Relation avec les services de soins
eu des difficultés financières ?	Administration et finance
eu des difficultés matérielles (logement, transports) ?	Administration et finance
rencontré des difficultés dans les démarches administratives ?	Administration et finance
éprouvé un sentiment de culpabilité ?	Adaptation
été gêné d'éprouver un sentiment d'impuissance face à la maladie ?	Adaptation
éprouvé un sentiment d'injustice, de colère, de révolte ?	Adaptation
eu des difficultés pour dormir ?	Bien-être physique

Item	Dimension
eu des problèmes d'appétit ?	Bien-être physique
été physiquement fatigué(e), usé(e) ?	Bien-être physique
eu l'impression que votre santé était fragile ?	Bien-être physique
eu le sentiment de faire au mieux pour la personne que vous aidez ?	Estime de soi
eu le sentiment de servir à quelque chose, de vous sentir utile ?	Estime de soi
pu vous reposer, vous détendre ?	Temps pour soi
pu prendre soin de vous, faire attention à votre santé ?	Temps pour soi
été aidé(e), soutenu(e) par votre famille ?	Support social
été aidé(e), soutenu(e) par vos amis, votre entourage ?	Support social
eu des difficultés dans votre vie intime, affective ?	Vie privée
eu une vie sentimentale et sexuelle satisfaisante ?	Vie privée

Tableau A 11 - Evolution des coûts moyens par patient par catégorie

	<b>Total</b>	<b>Hospitalisations MCO</b>	<b>Hospitalisation à domicile</b>	<b>Soins de suite et réadaptation</b>	<b>Hospitalisation de jours</b>	<b>Traitements de la liste en sus</b>	<b>Consultations</b>	<b>Urgences</b>
	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>	<b>Coût (€) (ET)</b>
Année 1 (n=10 452)	44 404 (26 894)	9 264 (10 461)	1 278 (5 631)	943 (4 268)	5 653 (4 292)	26 546 (24 006)	691 (1 232)	28 (92)
Année 2 (n=4 645)	32 206 (27 243)	6 896 (9 211)	1 074 (5 115)	1 029 (4 491)	4 692 (4 392)	17 720 (24 775)	769 (1 185)	26 (91)
Année 3 (2 640)	28 553 (26 289)	5 815 (9 205)	944 (5 260)	849 (3 734)	4 133 (4 340)	15 957 (22 882)	826 (1 089)	28 (86)
Année 4 (n=1 640)	18 841 (21 962)	3 485 (7 608)	506 (3 537)	404 (2 737)	2 749 (3 756)	11 116 (18 153)	568 (1 213)	17 (61)

Tableau A 12 - Analyse en scénario de la fréquence d'administration et coûts des séances d'administration dans le CBNPC

Année d'initiation		2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total	Différence par rapport à l'analyse de référence
<b>Nombre de patients initiant nivolumab</b>		3 050	7 402	8 873	8 786	6 906	3 621	<b>38 637</b>	<b>N.A</b>
<b>Arrêt à 6 mois</b>	<b>Différence de fréquence d'administration (n)</b>	784	4540	11466	16185	13965	9 002	<b>55 943</b>	<b>- 36 952</b>
	<b>Différence tarif d'administration (€)</b>	299 232	1 732 649	4 375 371	6 176 388	5 329 314	3 435 430	<b>21 348 384</b>	<b>-14 101 289</b>
<b>Fréquence toutes les 4 semaines</b>	<b>Différence de fréquence d'administration (n)</b>	-6 538	-15 852	-17 891	3 313	5 681	4 242	<b>-27 044</b>	<b>-119 939</b>
	<b>Différence tarif d'administration (€)</b>	-2 495 106	-6 049 148	-6 827 423	1 264 442	2 168 124	1 618 808	<b>-10 320 303</b>	<b>-45 769 977</b>

D'après la cohorte EVIDENS, 19,6% des patients traités par nivolumab pour la prise en charge de leur CBNPC ont une réponse complète ou partielle à 6 mois. L'application à notre population d'étude entre 2015 et 2020, du protocole d'arrêt du traitement à 6 mois lors d'une réponse complète ou partielle aurait permis une diminution de 36 952 administrations de nivolumab représentant une économie de 14 millions d'euros. Si l'administration était réalisée toutes les 4 semaines, cela aurait permis une diminution de 119 939 administrations comparativement au protocole toutes les 2 semaines. Ce protocole permettrait également de diminuer le nombre d'administrations comparativement au comparateur docétaxel (-27 044 administrations).

Tableau A 13 - Analyse en scénario de la fréquence d'administration et coût des séances d'administration dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Année d'initiation		2018	2019	2020	Total	Différence par rapport à l'analyse de référence
Nombre de patients initiant nivolumab		1 432	2 506	2 128	<b>6 066</b>	N.A
Arrêt à 6 mois	Différence de fréquence d'administration (n)	-3 456	-2 168	-3 994	<b>-1 631</b>	<b>-2 375</b>
	Différence tarif d'administration (€)	-1 245 741	-783 700	1 446 250	<b>-583 191</b>	<b>-859 762</b>
Fréquence toutes les 4 semaines	Différence de fréquence d'administration (n)	-7 393	-10 537	-5 360	<b>-23 290</b>	<b>-24 034</b>
	Différence tarif d'administration (€)	-2 664 725	-3 808 878	-1 941 079	<b>-8 414 680</b>	<b>-8 691 252</b>

Dans le cadre du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, 13,3% des patients ont une réponse complète ou partielle à 6 mois (47). L'arrêt du traitement à 6 mois chez les patients ayant une réponse au traitement aurait permis, sur la période d'analyse, une diminution de 1 631 passages à l'hôpital par rapport aux traitements de référence soit une économie de 583 191 euros. Comparativement à l'analyse de référence, ce protocole permettrait d'éviter 2 375 passages à l'hôpital et une économie de 859 762 euros. La modification de la fréquence à 4 semaines aurait contribué à diminuer le nombre de passages à l'hôpital de 23 290, correspondant à une économie de 8,4 millions d'euros.



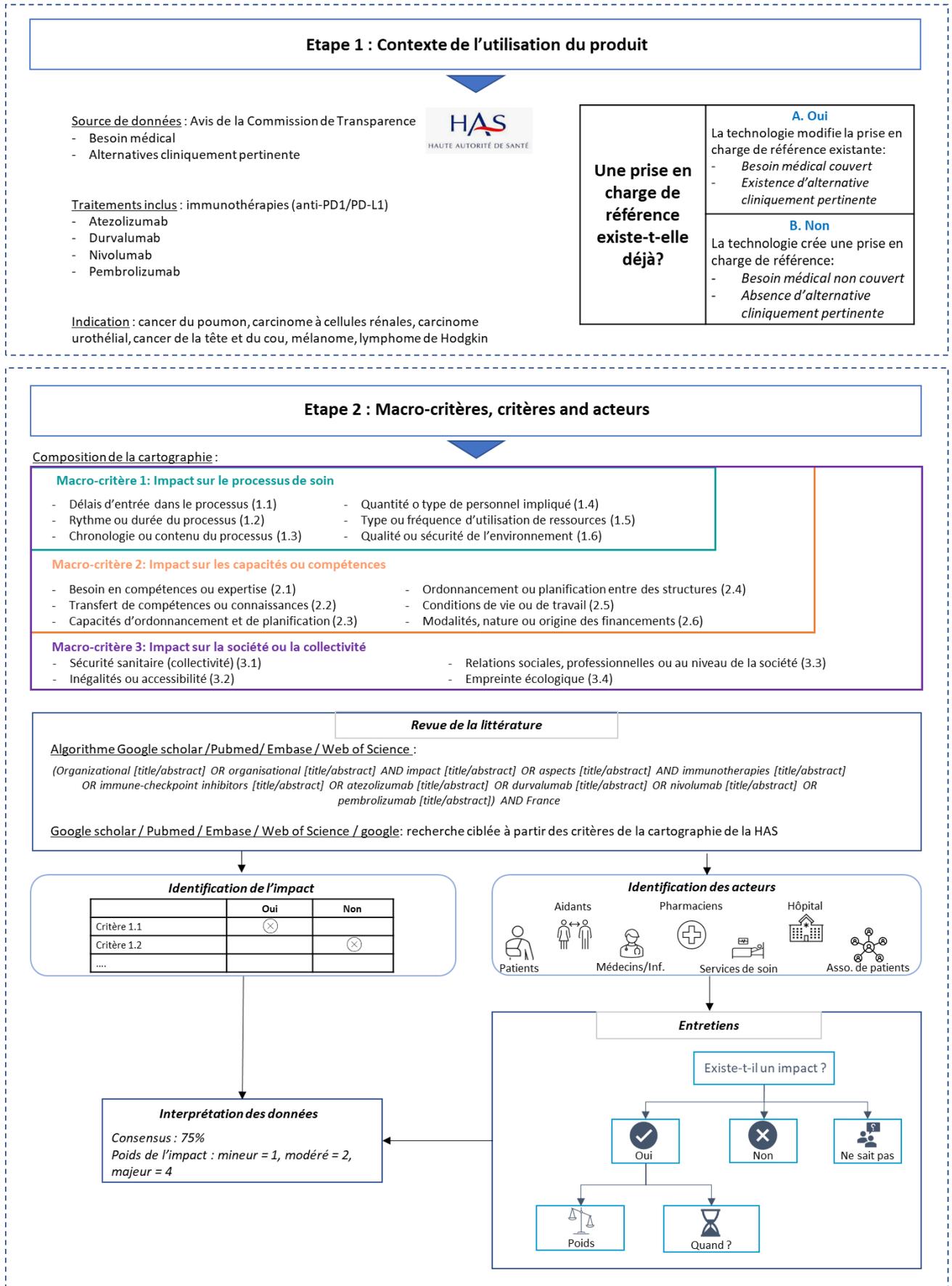


Figure A 2 - Méthodologie de l'étude d'impact organisationnel des immunothérapies

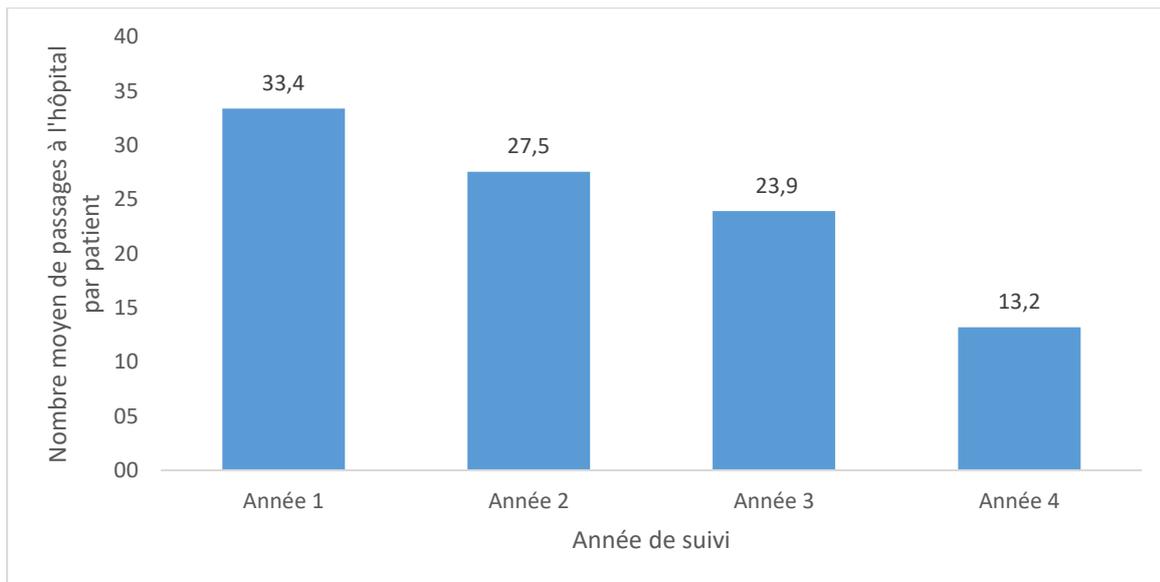


Figure A 3 - Evolution du nombre moyen de passages à l'hôpital par patient chez les long-survivants (n=1630)

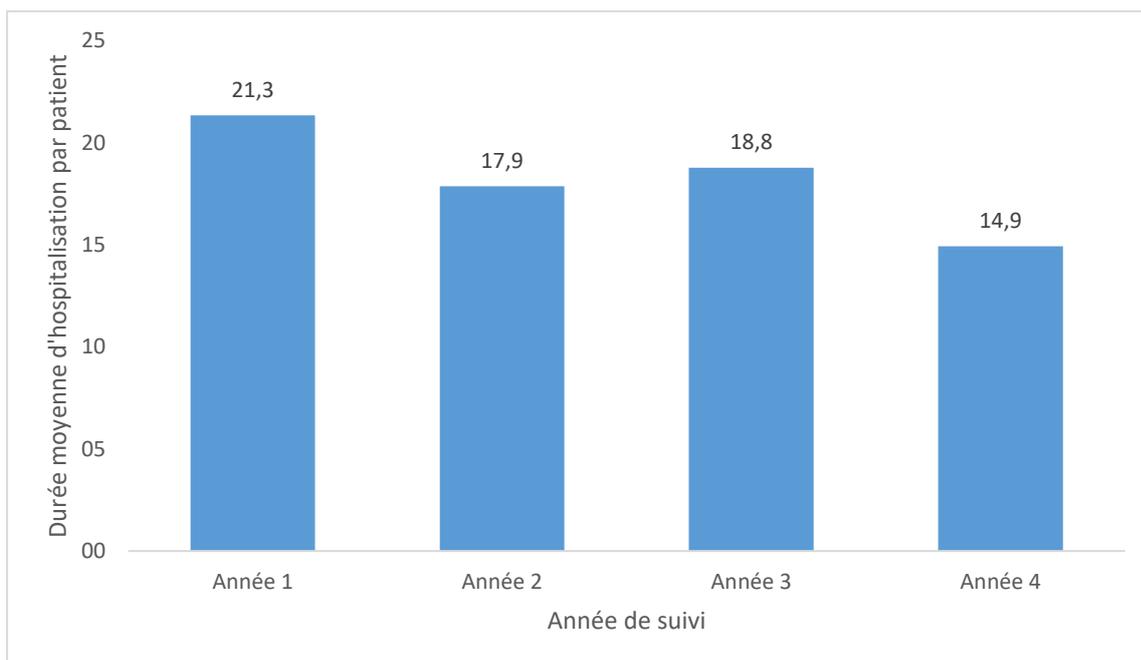


Figure A 4 - Evolution de la durée moyenne d'hospitalisation par patient chez les long-survivants (n=1630)