



Peut-on vraiment parler de « médecine de précision » à propos des nouvelles immunothérapies et des thérapies ciblées des tumeurs solides, de leurs biotests compagnons, et des seuils définis (ou pas) pour l'éligibilité des patients aux traitements ?

François PESTY, Pharmacien, Expert conseil indépendant pour une prise en charge médicamenteuse mieux sécurisée, plus pertinente et efficiente. Membre du groupe PRINCEPS et de l'association FORMINDEP
2, square GAY-LUSSAC 78330 Fontenay-le-Fleury. Contacter l'auteur : Francois.PESTY@Wanadoo.fr

Contexte : Proposer à chaque patient un traitement et un suivi personnalisés en fonction de la « carte d'identité » moléculaire de sa tumeur : tel est l'objectif de la médecine de précision¹. Des biomarqueurs peuvent être associés (mais pas systématiquement) à ces traitements. Ils permettent alors de tester les patients afin d'identifier ceux qui sont porteurs (ou non porteurs) d'une altération moléculaire¹¹. L'immunothérapie est une nouvelle approche thérapeutique dont l'objectif est de restaurer le système immunitaire des patients afin qu'il se charge de détruire les cellules cancéreuses. « Ces traitements sont très efficaces, mais chez une minorité de patients. Il s'agit d'abord de pouvoir identifier à l'avance quels patients vont répondre afin d'éviter d'initier un traitement qui sera inefficace chez certains¹ ».

Objectifs : Déterminer si les tests d'immunohistochimie associés aux immunothérapies du cancer et les biomarqueurs associés aux thérapies ciblées, ainsi que leurs éventuels seuils d'éligibilité aux traitements, permettent réellement de ne sélectionner que les patients bons répondeurs, évitant ainsi de traiter inutilement ceux chez lesquels ils seront inefficaces.

Méthodologie : L'étude s'est intéressée à 3 nouvelles immunothérapies, pembrolizumab, nivolumab, et atézolizumab (anti PD-1 / PD-L1), à l'association de 2 immunothérapies, nivolumab + ipilimumab (CTLA-4 inhibiteur de checkpoint) et à 2 nouvelles thérapies ciblées, osimertinib (1 Tyrosine kinase anti EGFR) et cabozantinib (1 Tyrosine kinase anti MET, VEGFR et AXL), indiquées dans différentes localisations de cancers avancés (cancer bronchique non à petite cellule, mélanome malin, carcinome rénal, cancer épidermoïde de la tête et du cou) en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne. Les taux de survie globale publiés dans les essais pivots avec comparateurs actifs aux différentes durées de suivi et le cas échéant selon le score de proportion tumorale (TPS) exprimant PD-1 ou PD-L1 ont été systématiquement recherchés dans les articles et dans leurs suppléments afin de calculer les nombres de patients à traiter (NNT) et les coûts supplémentaires par décès évité par rapport aux comparateurs.

Résultats : Onze essais comparatifs pivots ont été analysés. Les gains absolus de survie sont compris entre 8,6% et 19,2% à un an de suivi, entre 7% et 14% à 18 mois, entre 12% et 17% à 2 ans et 6% pour le nivolumab associé à l'ipilimumab versus nivolumab seul et 24% versus ipilimumab seul dans l'unique essai avec 3 ans de suivi. Les nombres de patients à traiter pour éviter un décès à 6, 12, 18, 24, 36 mois de suivi par rapport aux comparateurs actifs, varient entre 6 et 17. Ce qui signifie que 83% à 94% des patients traités ne bénéficieront d'aucun allongement de leur vie. Les coûts supplémentaires pour éviter un décès dans les groupes traités par immunothérapie ou thérapie ciblée par rapport aux comparateurs, s'échelonnent entre 340.000 € et 830.000 € à un an de suivi, entre 385.000 € et 687.000 € à 18 mois, et entre 700.000 € et 800.000 € à 24 et 36 mois de suivi. L'atézolizumab étant sous le régime post-ATU au moment de l'étude, il n'a pas été possible d'estimer le coût supplémentaire par rapport au docétaxel pour éviter un décès.

Discussion : La publication bien trop rare et souvent enfouie dans les suppléments aux articles parus dans les grandes revues médicales, de résultats stratifiés en sous-groupes selon les scores de proportion tumorale (Ex : pourcentages de cellules tumorales exprimant PD-1 ou PD-L1) montre à l'évidence une relation linéaire entre l'expression tumorale et l'efficacité clinique jugée sur la survie globale, ou à défaut avec le taux de réponse objective ou la survie sans progression. Par exemple en 2^{ème} ligne dans le CBNPC, le nombre de patients à traiter pendant deux ans avec l'atézolizumab pour éviter un décès comparé au docétaxel, est de 8 pour l'ensemble des patients inclus dans l'essai OAK, augmente à 9 pour les environ 45% de patients mauvais répondeurs, dont moins de 1% des cellules tumorales expriment PD-L1 et diminue à 3 pour les bons répondeurs pour lesquels plus de 50% des cellules tumorales expriment l'oncogène. Mais, même dans les rares cas où un seuil a été défini pour l'éligibilité au traitement, ce seuil paraît trop bas pour éviter de traiter inutilement des patients qui ne bénéficieraient aucunement d'une survie prolongée. Ainsi, l'emblématique KEYTRUDA®, pembrolizumab, récemment autorisé en 1^{ère} ligne dans certains CBNPC, dont le traitement est conditionné à un TPS ≥ 50%, présente un NNT de 6 pour éviter un décès par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine associée au pémétréxed chez 68% des patients du groupe de contrôle (un piètre comparateur, puisque déconseillé par le NICE au Royaume Uni) et dont le progrès a été jugé nul par la commission de la transparence en France). Cela signifie qu'un patient éligible au traitement n'aura pas plus de chance d'obtenir un sursis de 12 ou 18 mois par rapport à l'association pémétréxed + carboplatine ou cisplatine, que de faire un six en lançant un dé. Que dire alors de l'absence de seuil défini pour la quasi-totalité des autres immunothérapies et thérapies ciblées. Par exemple, l'examen des courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale avec le nivolumab dans les CBNPC non épidermoïde (les plus fréquents) comparé au docétaxel, révèle que les patients dont moins de 1%, de 5%, ou de 10% des cellules tumorales expriment PD-1 ou PD-L1, ne tirent aucun bénéfice du traitement. Dans l'essai stratifié KEYNOTE001, avec le pembrolizumab, le taux de réponse objective augmente de 30% à 45% lorsque le TPS PD-1 passe de la tranche 50%-74% à 75%-100%.

Conclusion : L'absence de seuil, ou lorsqu'ils existent, des seuils d'expression génomique bien trop bas pour définir avec pertinence et efficacité l'éligibilité aux traitements, profitent principalement aux firmes pharmaceutiques, et très peu aux patients, bien trop nombreux à être traités inutilement sans bénéfice de survie prolongée. Si rien n'est fait pour combler ces failles, les coûts exorbitants de ces surtraitements menaceront rapidement notre système solidaire d'assurance maladie. Il est urgent de définir avec des anatomo-pathologistes, des biologistes moléculaires, et des oncologues cliniciens sans liens d'intérêts avec les firmes pharmaceutiques des seuils d'éligibilité plus robustes.

Notes et références bibliographiques

[1] : Médecine de précision : de la recherche aux traitements. Journal de l'Institut Curie. Dossier spécial. N° 111, septembre 2017 (accès libre : [ici](#))
[11] : Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / États des lieux et enjeux, appui à la décision, INCA, juillet 2016 (accès libre : [ici](#))
[1] : M. RECK et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833 (ici)
[2] : « KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. » (Source : avis CT HAS 17/05/2017 : [ici](#))
[3] : 5 protocoles différents de chimiothérapies à base de sels de platine au choix des investigateurs : pémétréxed + carboplatine ou pémétréxed + cisplatine ou gemcitabine + carboplatine ou gemcitabine + cisplatine ou paclitaxel + carboplatine. 68% des patients du groupe contrôle ont reçu une chimiothérapie à base de pémétréxed (ALIMITA®), ASMR V (HAS) et déconseillé par le NICE (Source : supplément à l'article du NEJM)
[4] : OA 17.06 Updated analysis of keynote-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS >50% - IASLC 18TH World Conference on Lung Cancer - 15 au 18 octobre 2017. Yokohama, Japon
[5] : Communiqué de presse de MSD + Innovation de rupture de MSD dans le cancer du poumon : KEYTRUDA® (pembrolizumab), 1ère et seule immunothérapie mise à disposition des patients en 1^{ère} ligne de traitement ». Courbevoie, le 28 novembre 2017
[6] : Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines (soient 2 flacons de 100 mg) versus chimiothérapie à base de cisplatine et carboplatine pendant 6 cycles de 3 semaines suivi du pémétréxed en « maintenance » toutes les 3 semaines (Sources : Tableau S1 dans le supplément à l'article du NEJM¹ et prix 2016 relevés dans un CHU métropolitain, soient, par séance de chimiothérapie pour une surface corporelle de 2 m² : cisplatine : 10 € ; carboplatine : 14 € ; pémétréxed : 2.100 € ; gemcitabine : 14 € ; paclitaxel : 35 € ; pembrolizumab : 5.257 €), soit un différentiel de coût de traitement annuel de 93.039 € - 36.400 € = 56.639 € par patient.
[7] : R S HERBST et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50. Libre accès [ici](#).
[8] : « Keytruda est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda. » (Source : avis CT HAS 03/05/2017 : [ici](#))
[9] : L'essai KEYNOTE 010 avait 3 bras. L'AMM n'ayant été accordée en Europe que pour le pembrolizumab à la posologie de 2mg/kg, les données du bras à 10 mg/kg ne sont pas présentées dans le tableau.
[10] : Pembrolizumab 2mg/kg versus docétaxel 75mg/m² toutes En prenant 75 kg de poids et 2m² de surface, un flacon de 100 mg et un flacon de 50 mg sont nécessaires pour chaque chimiothérapie avec KEYTRUDA®, et un flacon de 160 mg de docétaxel dans le groupe contrôle. Ainsi, les coûts annuels de traitement sont de 69.779 € et 520 € (prix de 30 € relevé dans un CHU en 2016) et un différentiel donc de 69.259 €.les 3 semaines :
[11] : H. BORGHAEL et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39. Accès libre : [ici](#).
[12] : « KEYTRUDA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. » (Source : avis CT HAS 11/01/2017 : [ici](#)).
[13] : Nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines versus docétaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines. En prenant 75 kg de poids et 2m² de surface, 2 flacons de 100 mg au prix unitaire de 1.057,69 € TTC et un flacon de 40 mg au prix de 423,08 € TTC sont nécessaires pour chaque chimiothérapie avec OPDIVO®, et un flacon de 160 mg de docétaxel dans le groupe contrôle. Ainsi, les coûts annuels de traitement sont de 66.000 € et 520 € (prix de 30 € relevé dans un CHU en 2016) et un différentiel donc de 65.480 €
[14] : J BRAHMER et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123-135 DOI: 10.1056/NEJMoa1504627. Accès libre : [ici](#).
[15] : «OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure » (Source : avis CT HAS 03/02/2016 : [ici](#))
[16] : A Rittmeyer et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. « Accessible : [ici](#) (grâce à Google Scholar).
[17] : « Ce médicament en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir ce médicament » (Source : THERIAQUE)
[18] : AZ = ASTRAZENECA
[19] : J.-C. SORIA et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:1113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
[20] : « TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. » (Source : avis CT HAS 21/09/2016 : [ici](#))
[21] : TAGRISSO® est en « post-ATU », prix non public et en cours de négociation avec le CEPS. Selon un rapport de l'INCA ([ici](#)) le prix d'un mois de traitement approcherait aux USA l'équivalent de 12.500 €... IRESSA 250 mg : 1.974,17 € TTC la boîte de 30 cpr, soit un coût de traitement annuel de 24.019 € ; TARCEVA 150 mg : 2.072,16 € la boîte de 30 cpr, soit un coût de traitement annuel de 25.211 €
[22] : J D WOLCHOK et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017; 377:1345-1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684 : [ici](#)
[23] : « OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 ».
[24] : Nivolumab 1mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses associées à l'ipilimumab 3mg/kg, suivie de nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines. Pour un sujet de 75 kg, il faut donc deux flacons de perfusion de nivolumab à 40 mg au prix unitaire de 423,08 € TTC + un flacon d'ipilimumab à 200 mg au prix de 11.721,08 € TTC + un flacon d'ipilimumab à 50 mg au prix de 2.930,27 € à 4 fois pendant les 12 premières semaines. Par la suite, deux flacons de nivolumab à 100 mg à 1.057,69 € plus un flacon de nivolumab à 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un cumul de 156 semaines (suivi à 3 ans). En monothérapie, le nivolumab est administré d'emblée à raison de 3mg/kg une semaine sur deux. L'ipilimumab en monothérapie est administré à 4 reprises à 3mg/kg à chaque fois espacé de 3 semaines. Au total, pour 3 années de traitement : 1. (OPDIVO® + YERVOY® = 4x(2x423,08 €) + 11.721,08 € + 2.930,27 €) = 24.759 € ; OPDIVO® en monothérapie = 3x26x(2x1.057,69 €) + 423,08 € = 24.759 € ; YERVOY® en monothérapie = 4x(11.721,08 € + 2.930,27 €) = 58.605 € ; YERVOY® en monothérapie = 4x(11.721,08 € + 2.930,27 €) = 58.605 € ; YERVOY® en monothérapie = 4x(11.721,08 € + 2.930,27 €) = 58.605 € à multiplier par 4 (NNT) = 744.616 €
[25] : Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines
[26] : Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines
[27] : C. ROBERT et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32. Accès libre : [ici](#).
[28] : J SCHAchter et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;390(10105):1853-62. Accès libre au résumé : [ici](#)
[29] : Indication hors AMM en France (et en Europe) du fait de la posologie dans les deux bras pembrolizumab à 10 mg/kg (AMM en France = 2 mg/kg). Ipilimumab utilisé dans les conditions de l'AMM en France : 3mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles ou jusqu'à progression, effet indésirable inacceptable ou retrait du consentement du patient.
[30] : Le pembrolizumab à la posologie de 10 mg/kg n'étant pas autorisé en France, les calculs ont été faits avec 2 mg/kg, ce qui sous-estime le différentiel de coût (par rapport aux USA où il est autorisé). Pour un sujet de 75 kg, il faut donc administrer 150 mg toutes les 2 semaines (groupe B1) ou 3 semaines (groupe B2) ; Soient 3 flacons de 50 mg au prix unitaire de 1.341,91 € TTC. Donc, 4.025,73 € toutes les 2 semaines, soient 104.669 € par patient et par an dans le groupe B1, et 69.779,32 € dans le groupe B2 qui reçoit une administration toutes les 3 semaines. Pour l'ipilimumab chez un sujet de 75 kg, il faut donc un flacon d'ipilimumab à 200 mg au prix de 11.721,08 € TTC + un flacon d'ipilimumab à 50 mg au prix de 2.930,27 € à 4 fois pendant les 12 premières semaines = 4x(11.721,08 € + 2.930,27 €) = 58.605 €. Les différentiels de coûts annuels de traitement entre les deux schémas thérapeutiques à base de pembrolizumab et celui à base d'ipilimumab sont donc respectivement de 46.064 € et 11.174 € à multiplier par les NNT et les durées de suivi...
[31] : T K CHOUJEIRI et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917–27. [ici](#).
[32] : « Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) » (Source : avis CT HAS 11/01/2017 : [ici](#)).
[33] : CABOMETYX 60 mg) : 6.358,22 € TTC la boîte de 30 cpr. Soient 77.358,34 € de coût annuel de traitement. AFNITOR® 10 mg) : 3.500,34 € TTC la boîte de 30 cpr. Soient 42.587,47 € de coût annuel de traitement. Pour un suivi à 19 mois, le différentiel de coût de traitement est de (6.538,22 € - 3.500,34 €)/30x365/12x19 = 58.521,38 €, à multiplier par le NNT de 7 = 385.377 €
[34] : R J MOTZER et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13. Accès libre : [ici](#).
[35] : OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. » (Source : avis CT HAS du 03/02/2016).
[36] : La durée de suivi n'est pas mentionnée exactement. L'essai a été interrompu avant son terme en juillet 2015. Il est précisé que 183 patients sur 410 (45%) étaient décédés dans le groupe nivolumab et 215/411 (52%) dans le groupe évérolimus. Ce qui donne alors respectivement 227 (55%) et 196 (48%) survivants. En observant les nombres de patients à risque en abscisse de la courbe de Kaplan-Meier, la durée de suivi se situe à une valeur proche de 18 mois.
[37] : Posologie nivolumab 3mg/kg IV toutes les 2 semaines versus évérolimus 10 mg/gj per os. Soit deux flacons de nivolumab à 100 mg à 1.057,69 € plus un flacon de nivolumab à 40 mg au prix unitaire de 423,08 € TTC toutes les 2 semaines = 66.000 € de coût annuel de traitement contre 42.587 € pour l'évérolimus (cf. plus haut). Le différentiel de coût annuel est donc de 23.413 € à multiplier par la durée de suivi (18 mois) et le NNT de 5.
[38] : R.L. Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375:1856-1867. Accès libre : [ici](#).
[39] : OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. » (Source : avis CT HAS du 31/01/2018 : [ici](#))
[40] : Posologie nivolumab 3mg/kg IV toutes les 2 semaines versus en administration intraveineuse hebdomadaire au choix de l'investigateur soit méthotrexate à la dose de 40 à 60 mg/m², soit cétauximab à la dose de 30 à 40 mg/m², soit cétauximab à la dose de 250 mg/m² après une dose de charge de 400 mg/m². Pour OPDIVO®, en prenant 75 kg de poids, 2 flacons de 100 mg et un flacon de 40 mg sont nécessaires pour chaque chimiothérapie, le coût annuel de traitement est de 66.000 €. Pour LEDERTREXATE® 50 mg/m² 2 ampoules sont nécessaires au prix unitaire de 7,95 € TTC soit un coût annuel de traitement de 827 €. Pour cétauximab (ERBITUX®), un flacon de 100 ml à 5mg/ml est nécessaire pour une surface corporelle de 2 m². Soient 841,22 € par perfusion hebdomadaire et donc un coût annuel de traitement s'élevant à 43.743 €. Pour docétaxel à la dose maximale de 40 mg/m² et pour une surface corporelle de 2m², un flacon de 80 mg/4 ml est nécessaire au prix de 15 € relevé en 2016 dans un CHU. Soit un coût annuel de traitement de 780 €. Les différentiels de coûts annuels de traitements s'échelonnent entre 22.257 € (cétauximab) à 65.220 € (docétaxel), en passant par 65.173 € (méthotrexate). Chiffres à multiplier par le NNT de 5.
[41] : E. B. GARON et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;372:2019-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824 : [ici](#).

Tableau 1 - Nombres de patients à traiter et surcoûts pour éviter un décès

B/ C ^a	Nom de marque ^b	DCI	Firme ^b	Essai	Indication	Durée de suivi (mois)	Taux de survie globale (%)	Gain absolu de survie globale (%) ^c	NNT ^d	Surcoût de traitement pour éviter un décès ^e
Seuil ≥ 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				80,2 ; 70,3 ; 51,5			
C	ALIMTA® ou GEMZAR® ou TAXOL®	chimio à base de sels de platine + autres anticancéreux ³	LILLY / BMS	KEYNOTE 024 ¹	1 ^{ère} ligne CBNPC ²	6 ¹ , 12 ¹ et 24 ¹	70,4 ; 54,8 ; 34,5	9,8 ; 15,5 ; 17	10 ; 6 ; 6	283 195 € ; 339 834 € ; 679 668 € ⁴
Seuil ≥ 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B	KEYTRUDA®	pembrolizumab	MSD				43,2 ⁹			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	KEYNOTE 010 ⁷	2 ^{ème} ligne CBNPC ⁸	12 ⁷	34,6	8,6	12	831 110 € ¹⁰
Absence de seuil : Indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-1										
B	OPDIVO®	nivolumab	BMS				51 ; 39			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	CA209057 ¹¹ (CheckMate057)	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹² non épidermoïde	12, 18 ¹¹	39 ; 23	12 ; 14	8 ; 7	523 840 € ; 687 540 € ¹³
Absence de seuil : Indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-1										
B	OPDIVO®	nivolumab	BMS				42			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	CA209017 ¹⁴ (CheckMate017)	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹⁵ épidermoïde	12 ¹⁴	24	18	6	523 840 € ¹³
Seuil ≥ 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (17% et 15% des effectifs initiaux respectivement dans les groupes atézolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRIQ®	atézolizumab	ROCHE				69 ; 58			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	OAK ¹⁶	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹⁷	12, 18 ¹⁶	35 ; 19	34 ; 39	3 ; 3	? (post-ATU)
Seuil < 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (42% et 47% des effectifs initiaux respectivement dans les groupes atézolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRIQ®	atézolizumab	ROCHE				51 ; 36			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	OAK ¹⁶	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹⁷	12, 18 ¹⁶	40 ; 25	11 ; 11	9 ; 9	? (post-ATU)
Seuil ≥ 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (57% et 52% des effectifs initiaux respectivement dans les groupes atézolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRIQ®	atézolizumab	ROCHE				58 ; 44			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	OAK ¹⁶	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹⁷	12, 18 ¹⁶	43 ; 29	15 ; 15	7 ; 7	? (post-ATU)
Seuil ≥ 5% de cellules tumorales exprimant PD-L1 (30% et 32% des effectifs initiaux respectivement dans les groupes atézolizumab et docétaxel)										
B	TECENTRIQ®	atézolizumab	ROCHE				61 ; 46			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	OAK ¹⁶	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹⁷	12, 18 ¹⁶	45 ; 29	16 ; 17	6 ; 6	? (post-ATU)
Absence de seuil (population totale)										
B	TECENTRIQ®	atézolizumab	ROCHE				55 ; 40			
C	TAXOTÈRE®	docétaxel	SANOFI-AVENTIS	OAK ¹⁶	2 ^{ème} ligne CBNPC ¹⁷	12, 18 ¹⁶	41 ; 27	14 ; 13	7 ; 8	? (post-ATU)
Mutation EGFR T790M										
B	TAGRISSO®	osimertinib	AZ ¹⁸				83			
C	IRESSA® ou TARCEVA®	géfitinib ou erlotinib	AZ ¹⁸ ou ROCHE	FLAURA ¹⁹	2 ^{ème} ligne CBNPC ²⁰	18 ¹⁹	71	12	8	? (post-ATU) ²¹
Absence de seuil : Indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-1 OU PD-L1										
B	OPDIVO®	+ nivolumab					58			
C1	OPDIVO®	ipilimumab	BMS	CheckMate067 ²²	1 ^{ère} ligne mélanome ²³	36 ²²	52	6 vs nivolumab seul	17	794.903 € vs nivolumab seul ²⁴
C2	YERVOY®	ipilimumab					34	24 vs ipilimumab seul	4	744.616 € vs ipilimumab seul ²⁴
Seuil ≥ 1% de cellules tumorales exprimant PD-L1										
B1	KEYTRUDA® ²⁵	pembrolizumab ²⁵	MSD	KEYNOTE006 ^{27,28}	Mélanome ²⁹	12 ²⁷ , 24 ²⁸	74,1 ²⁷ , 55 ²⁸	15,9 ²⁷ , 12 ²⁸	6 ²⁷ , 8 ²⁸	67.044 € ou 178.784 €
B2	KEYTRUDA® ²⁸	pembrolizumab ²⁸	BMS				68,4 ²⁷ , 55 ²⁸	10,2 ²⁷ , 12 ²⁸	10 ²⁷ , 8 ²⁸	744.616 €
C	YERVOY®	ipilimumab	BMS				58,2 ²⁷ , 43 ²⁸			111.740 € ou 737.024 €
Courbes de Kaplan-Meier stratifiées selon l'expression forte ou faible de l'oncogène MET présentes dans le supplément accessible aux seuls abonnés au Lancet Oncology										
B	CABOMETYX®	cabozantinib	IPSEN PHARMA NOVARTIS PHARMA	METEOR ³¹	Carcinome rénal ³²	19 ³¹	58 ³¹			
C	AFINITOR®	évérolimus	IPSEN PHARMA NOVARTIS PHARMA	METEOR ³¹	Carcinome rénal ³²	19 ³¹	45 ³¹	13	7	385.377 € ³³
Absence de seuil : Indication indépendante du score de proportion tumorale (TPS) PD-1-PD-L1										
B	OPDIVO®	nivolumab	BMS				55 ³⁴			
C	AFINITOR®									