

# DOSSIER DE PRESSE

VENDREDI 17 DÉCEMBRE 2021



## Présentation du palmarès

### CONTACT PRESSE

Maud Pilloud, responsable opération Innovation & Galien  
Groupe Profession Santé – 1, rue Augustine Variot – 92240 Malakoff  
Tél. : 01 73 28 16 19 – [maud.pilloud@gpsante.fr](mailto:maud.pilloud@gpsante.fr)



# Prix Galien

## France

**C'est à la France que revient l'initiative d'avoir créé en 1970 un prix de la recherche pharmaceutique dont la notoriété et le rayonnement en ont fait, depuis, la plus grande distinction mondiale en cette matière : le prix Galien.**

Le prix Galien distingue des innovations en santé (toutes thérapeutiques confondues) remarquables, récentes et à disposition du public, ainsi que des travaux de recherche emblématiques. Il contribue donc, notamment, à promouvoir et à dynamiser la recherche en santé et à encourager les laboratoires et les équipes qui la font avancer. Il honore des innovations d'exception dans tous les domaines de la santé : médicament, dispositif médical, e-santé, mais également l'accompagnement du patient.

L'intérêt que lui portent les pouvoirs publics, notamment des ministres de la Santé, de la Recherche ou de l'Industrie, ainsi que son audience à l'étranger, incitent les équipes à se mobiliser toujours davantage pour obtenir cette distinction.

Si le prestige du prix Galien s'est accru au fil des ans, c'est grâce aux membres des différents jurys qui comptent d'éminents experts et spécialistes dans chaque catégorie. Ils ont su, par leur choix de lauréats, refléter fidèlement le mouvement thérapeutique en France depuis plus d'un demi-siècle et mettre en valeur les innovations et les équipes les plus performantes. La notoriété des membres du jury, leur rigueur scientifique et leur indépendance ont permis d'affirmer auprès du secteur de la santé et des pouvoirs publics le caractère institutionnel du prix Galien. Il est, depuis de nombreuses années, pris comme exemple au-delà des frontières de notre pays.



*Je connais l'importance des prix Galien qui récompensent chaque année des innovations thérapeutiques et des travaux de recherche parmi les plus créatifs.*

**Emmanuel Macron, président de la République française – 2017**



*Le prix Galien est une initiative bienvenue pour stimuler une recherche créative et promouvoir l'excellence de l'innovation.*

**Barack Obama, président des États-Unis – 2009**



*Le prix Galien récompense ceux qui dans l'industrie pharmaceutique luttent contre la souffrance humaine. De cela, je vous en suis très reconnaissant.*

**Elie Wiesel, prix Nobel de la paix – 1986**



*En remettant le prix Galien, j'ai surtout le plaisir de saluer de belles avancées déterminantes pour la santé publique.*

**Bernard Kouchner, ministre de la Santé – 1992**



*Je remercie le prix Galien qui démontre qu'un monde en meilleure santé est un monde plus sûr et un monde plus juste.*

**Ban Ki Moon, secrétaire général de l'ONU – 2012**



# Prix Galien

## France

VOLETS	CATÉGORIES	LAURÉATS	CONTACTS
<b>Médicament</b>	Prix exceptionnel Hors catégorie	<b>Comirnaty® - tozinaméran</b> Pfizer-BioNTech	- Mme Mélanie Rigault Responsable de la Communication Vaccins Direction de la Communication melanie.rigault@pfizer.com 06 80 00 74 14
		<b>Spikevax® - élasoméran</b> Moderna	- Mme Colleen Hussey colleen.hussey@modernatx.com
	Médicaments utilisés en thérapeutique ambulatoire	<b>Gardasil® 9 - Vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé</b> MSD Vaccins	- Mme Virginie De Guillebon virginie.de.guillebon@msd.com
	Médicaments réservés en thérapeutique hospitalière	<b>Venclyxto® - vénétoclax</b> AbbVie	- Mme Sarah Wolff sarah.wolff@abbvie.com
	Médicaments destinés aux maladies rares	<b>Vyndaqel® 61 mg - tafamidis 61 mg</b> Pfizer	- Mme Domitille Depuiset domitille.depuiset@pfizer.com
	Médicaments de thérapie innovante	<b>Alofisel® - darvadstrocel</b> Takeda	- Mme Caroline Boucheteil Directrice Communication caroline.boucheteil@takeda.com 06 24 68 89 98  MADIS PHILEO : - Mme Laurence Simon simon@madisphileo.com 06 18 67 04 08
<b>Travaux de recherche</b>		<b>Pr Jérôme Galon</b> Directeur de recherche Inserm (DR1) Directeur du laboratoire d'immunologie et cancérologie intégratives	- M. Jérôme Galon jerome.galon@crc.jussieu.fr



# Prix Galien France

VOLETS	CATÉGORIES	LAURÉATS	CONTACTS
<b>Dispositif médical</b>		<b>TITAN OPTiMAX®</b> Hexacath France	– M. Yannick Giraud-Sauveur ygiraud@hexacath.com hexacath@hexacath.com 01 41 39 01 90
<b>Accompagnement du patient</b>		<b>Association onCOGITE</b>	– Mme Sophie Prada Chargée de Relations et Communication 90, rue de Saint Genès F-33000 BORDEAUX s.prada@oncogite.com 06 68 91 53 15
<b>E-santé</b>	<i>Start-up</i>	<b>Medication Shield</b> Synapse Medicine	– M. Nadjib Bennai Head of Marketing nadjib@synapse-medicine.com 07 87 04 74 73
	Grandes entreprises	<b>Healico®</b> Urigo Medical	– Mme Capucine Vandenkoornhuyse c.vandenkoornhuyse@fr.urgo.com

VOLETS	COUPS DE CŒUR DU JURY	CONTACTS
<b>Accompagnement du patient</b>	<b>Association Baskets aux Pieds</b>	– M. Antoine Bonnefille-Roualet antoine@basketsauxpieds.fr 06 87 90 92 94
<b>E-santé</b>	<b>Wikiboop®</b> Roche SAS	– Agence PRPA pour Roche France Mme Isabelle Closet isabelle.closet@prpa.fr 06 28 01 19 76



# Volet Médicament

Prix exceptionnel Hors Catégorie

**Comirnaty®** Pfizer-BioNTech  
**Spikevax®** Moderna

**Le jury souhaite récompenser la technologie de l'ARN messenger appliquée à la vaccination contre le virus de la COVID-19, en attribuant un prix Galien exceptionnel aux laboratoires Pfizer-BioNTech et Moderna pour leurs vaccins Comirnaty® et Spikevax®.**

## UNE SITUATION INÉDITE

En décembre 2019, une épidémie de pneumonies, décrite comme probablement virale mais de cause inconnue, a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine). Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) <sup>(1)</sup>. D'abord appelé 2019-nCoV, puis SARS-CoV-2, ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée COVID-19 (pour *CO*rona*V*irus *D*isease 2019) <sup>(1)</sup>.

Rapidement, cette infection s'est propagée et est devenue une pandémie. Fin octobre 2020, on dénombrait 247 234 433 cas confirmés depuis le 31 décembre 2019 dans le monde, dont 40 693 636 en Europe et 5 007 540 décès, dont 802 006 en Europe <sup>(2)</sup>.

## PROUESSE SCIENTIFIQUE ET RUPTURE TECHNOLOGIQUE

Le virus Ebola est responsable d'une infection assimilable. La rapidité de développement des vaccins contre la COVID-19 a été sans précédent, sans que les exigences d'innocuité et d'efficacité des vaccins ne soient compromises <sup>(3)</sup>. En premier lieu, une recherche intensive et perspicace a permis d'identifier rapidement le mécanisme permettant au virus d'infecter les cellules hôtes et de cibler la protéine Spike pour induire la réponse immunitaire spécifique <sup>(3)</sup>. À partir de là, la collaboration très étroite entre les autorités de réglementation, l'industrie et les chercheurs cliniques du monde entier, ainsi que les investissements financiers massifs, ont permis de raccourcir et d'optimiser les délais nécessaires pour réaliser la recherche, les essais cliniques, les procédures de validation et la fabrication des vaccins <sup>(3)</sup>, notamment en menant en parallèle, et non pas de façon séquentielle, la plupart de ces étapes.

Bien que la technologie sous-jacente fût en cours de développement depuis plus longtemps, les vaccins Comirnaty® et Spikevax® sont les premiers vaccins à ARNm à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché <sup>(4)</sup>.

En effet, dans le cadre des maladies émergentes ou ré-émergentes (Ebola, Zika), il était souhaitable que des plateformes vaccinales innovantes et flexibles puissent être utilisées afin de développer rapidement des vaccins capables d'induire des réponses humorales et cellulaires, et ne nécessitant pas de doses importantes <sup>(4)</sup>. Les vaccins fondés sur l'utilisation de fragments d'acide nucléique codant pour des protéines d'intérêt, et non plus des virus entiers, ou certaines de ces protéines elles-mêmes, répondent à ces critères <sup>(4)</sup>.

S'appuyant sur une plateforme générique et sur des procédés de fabrication chimiques et non biologiques, les coûts et le temps de production des vaccins ont été drastiquement réduits et leur production à large échelle grandement facilitée <sup>(4)</sup>. Un vaccin à ARN messenger est directement traduit dans le cytoplasme de la cellule, sans qu'il ait besoin d'être transporté dans le noyau pour la transcription ; le risque d'intégration au génome cellulaire ne se pose donc pas <sup>(4)</sup>.

Il est ainsi établi que les vaccins Comirnaty® et Spikevax® ont répondu, dans un contexte d'urgence sanitaire, à un besoin non couvert, sur la base d'une technologie nouvelle.

## FONCTIONNEMENT DES VACCINS ARNm ANTI-COVID

Les vaccins Comirnaty® et Spikevax® contiennent l'ARN messenger codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 (Spike), encapsulé dans des nanoparticules lipidiques <sup>(5)</sup>.

Lors de l'injection dans le deltoïde, l'ARNm vaccinal pénètre dans les cellules du muscle et est traduit, dans le cytoplasme, en protéine Spike. Cette protéine « étrangère » est ensuite exprimée à la surface des cellules et reconnue par les cellules présentatrices d'antigènes. Ceci déclenche la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes B et une réponse lymphocytaire T cytotoxique (permettant de détruire les cellules infectées par le SARS-CoV-2), et la génération de lymphocytes T mémoires <sup>(5)</sup>.



## ESSAIS CLINIQUES ET RÉSULTATS EN VIE RÉELLE

L'ensemble des données d'immunogénicité des phases I et II montrent que le vaccin Comirnaty®, administré selon un schéma vaccinal en deux doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et d'IgG anti-S1 et anti-RBD, chez les sujets vaccinés<sup>(6)</sup>. Les résultats de l'étude pivot de phase II/III, ayant inclus plus de 40 000 participants, montrent une efficacité de 95 % (IC 95 % : 90,3 ; 97,6) sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, 7 jours après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 16 ans et plus, sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la deuxième dose) d'une infection antérieure au SARS-CoV-2<sup>(6)</sup>. Sur les 21 720 personnes vaccinées avec Comirnaty®, 8 ont en effet contracté un COVID-19, alors que 162 cas de COVID-19 ont été dénombrés chez les 21 728 personnes ayant reçu du placebo.

Un essai clinique de très grande envergure a montré que Spikevax® administré en deux doses était efficace dans la prévention de la COVID-19 chez les personnes de plus de 18 ans<sup>(7)</sup>. L'essai a montré une réduction de 94,1 % du nombre de cas symptomatiques de COVID-19 chez les personnes ayant reçu le vaccin (sur les 14 134 personnes vaccinées, 11 ont contracté la COVID-19 avec symptômes) par rapport aux personnes ayant reçu des injections placebo (parmi ces dernières, 185 sur 14 073 ont contracté la COVID-19 avec symptômes), ce qui démontre l'efficacité vaccinale chez 94,1 % des patients de l'essai<sup>(7)</sup>. L'essai a également démontré une efficacité de 90,9 % chez les participants exposés à un risque de COVID-19 sévère, notamment chez ceux atteints d'une maladie pulmonaire chronique, d'une maladie cardiaque, d'obésité, d'une maladie du foie, de diabète ou d'une infection par le VIH<sup>(7)</sup>.

Par ailleurs, le suivi régulier des personnes ayant un test positif pour le SARS-CoV-2 et des personnes hospitalisées met en évidence l'impact majeur de la vaccination, en vie réelle, sur la réduction du nombre de tests positifs et sur les hospitalisations<sup>(8)</sup>. La surveillance des échecs vaccinaux confirme que si aucun des vaccins proposés à ce jour en France n'est efficace à 100 %, les vaccins Comirnaty® et Spikevax® sont efficaces à plus de 90 % pour prévenir les formes graves de COVID-19 chez les personnes âgées de plus de 50 ans en France, et ce jusqu'à 5 mois après un schéma complet, d'après les dernières données disponibles<sup>(8)</sup>.

## Références

1. Institut Pasteur. *Maladie COVID-19* (nouveau coronavirus) [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
2. Santé publique France. *Chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151>
3. Organisation mondiale de la Santé (OMS). *Déclaration pour les professionnels de la santé : réglementation de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>
4. Haute Autorité de santé (HAS). *Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_-\\_immunit\\_e\\_a\\_u\\_cours\\_de\\_l\\_infection\\_par\\_le\\_sars\\_cov\\_2\\_2020-11-30\\_17-25-10\\_860.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit_e_a_u_cours_de_l_infection_par_le_sars_cov_2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf)
5. La Revue du Praticien. *Les vaccins à ARNm en 5 questions* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/les-vaccins-arnm-en-5-questions>
6. Haute Autorité de santé (HAS). *Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 – Place du vaccin à ARNm Comirnaty® (BNT162b2)* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2)
7. European Medicines Agency (EMA). *Spikevax [vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19]* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_fr.pdf)
8. Haute Autorité de santé (HAS). *Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19* [en ligne]. [Consulté le 11/11/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-compl\\_ete-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-compl_ete-contre-la-covid-19)



# Volet Médicament

Catégorie Médicaments utilisés en thérapeutique ambulatoire

## Gardasil® 9 – Vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinaut, adsorbé MSD Vaccins

**Gardasil® 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies génitales et anales dues aux papillomavirus (HPV). Il peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans.**

### CONTEXTE

Les infections à HPV sont les infections sexuellement transmissibles (IST) virales les plus fréquentes et touchent principalement les adolescents et les jeunes adultes.

**Plus de 75 % des personnes sexuellement actives contractent au moins une infection à HPV au cours de leur vie** <sup>(1-6)</sup>.

En France, le nombre de nouveaux cas annuels de cancers induits par les HPV a été estimé, en 2015, à 1 753 nouveaux cas de cancers chez les hommes et 4 580 nouveaux cas chez les femmes <sup>(6)</sup>. Les traitements des lésions précancéreuses et des cancers ano-génitaux font appel à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, seules ou associées, avec des répercussions majeures en termes de qualité de vie <sup>(7-13)</sup>.

Enfin, les verrues génitales représentent l'une des IST les plus fréquentes, estimées à environ 100 000 nouveaux cas de verrues génitales par an en France <sup>(2)</sup>. Leur prise en charge s'accompagne de récives multiples, avec un retentissement notable sur la vie sexuelle et affective et les relations sociales <sup>(14, 15)</sup>. Les maladies liées aux HPV ont un poids de santé publique important reconnu par la Commission de la Transparence <sup>(4)</sup>.

### GARDASIL® 9, UN VACCIN NONVALENT ANTI-HPV

Gardasil® 9 est un vaccin HPV nonvalent (recombinaut adsorbé), dirigé contre les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, et est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans dans la prévention des :

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

La vaccination par Gardasil® 9 des sujets des deux sexes a un impact de santé publique conséquent dans la prévention des

lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus, et des verrues génitales externes. Gardasil® 9 apporte une protection directe contre les maladies induites par sept types d'HPV à haut risque oncogène (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) et deux types d'HPV à faible risque oncogène induisant des verrues ano-génitales (HPV 6 et 11). Sur la base des données épidémiologiques mondiales et européennes, Gardasil® 9 devrait protéger contre environ 90 % des cancers ano-génitaux dus aux HPV, 80 % des lésions précancéreuses ano-génitales dues aux HPV et 90 % des verrues génitales <sup>(1-3)</sup>.

Gardasil® 9 s'inscrit dans la stratégie française de prévention des maladies dues aux HPV en tant qu'outil de prévention primaire. Selon les recommandations vaccinales françaises, le vaccin Gardasil® 9 est recommandé préférentiellement car il contient neuf valences d'HPV.

### DE NOMBREUSES PREUVES CLINIQUES <sup>(16-26)</sup>

Le rapport bénéfice/risque de Gardasil® 9 est important dans la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus liés aux HPV, ainsi que des verrues génitales externes chez les individus des deux sexes de 9 à 26 ans.

La méthodologie et les résultats de l'ensemble des études du plan de développement clinique de Gardasil® 9 ont été évalués par la Commission de la Transparence.

Les très nombreuses études cliniques et sérologiques vont toutes dans le même sens, à savoir, une non-infériorité de Gardasil® 9 par rapport au vaccin quadrivalent en termes d'immunogénicité et de durabilité de la réponse humorale, en termes de réduction de l'apparition de condylomes et de lésions dysplasiques dues aux quatre types couverts par le vaccin quadrivalent ; deux études montrent l'efficacité à long terme (plus de 8 ans) de Gardasil® 9 dans la prévention des lésions bénignes et précancéreuses, tant chez la femme que chez l'homme.



À ces données du laboratoire, s'ajoute une étude de la population suédoise, publiée dans le NEJM en 2020, qui démontre que le risque de développer un cancer invasif du col à l'âge de 30 ans est réduit de 88 % chez les femmes qui ont été vaccinées avant l'âge de 17 ans avec le vaccin quadrivalent, par rapport aux femmes qui n'ont jamais été vaccinées<sup>(18)</sup>.

Toutes ces données cohérentes montrent que l'adjonction des cinq types supplémentaires d'HPV dans Gardasil® 9 ne peut qu'améliorer la protection vis-à-vis de l'infection et diminuer le risque oncogène.

Sur la base des résultats de ces études, l'efficacité préventive de Gardasil® 9 sur les lésions précancéreuses et les cancers de l'anus, du col de l'utérus, de la vulve et du vagin dus aux HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, et des verrues génitales dues aux HPV 6 et 11, a été reconnue par :

- Le HCSP lors de l'établissement de ses recommandations sur la « place du vaccin Gardasil® 9 dans la prévention des infections à HPV » du 10 février 2017<sup>(23)</sup>.
- La Commission de la Transparence dans son avis du 13 septembre 2017 sur Gardasil® 9<sup>(4)</sup>.
- La Haute Autorité de santé en décembre 2019<sup>(24)</sup>.
- La Commission de la Transparence dans son avis du 19 février 2020<sup>(25)</sup>.

L'efficacité de la vaccination HPV chez les garçons et les jeunes hommes a, quant à elle, été spécifiquement reconnue par la Haute Autorité de santé lors de l'établissement de ses recommandations préférentielles sur la « vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus » sur la base des données d'efficacité du vaccin qHPV<sup>(26)</sup>.

Gardasil® 9 s'inscrit dans la stratégie française de prévention des pathologies dues aux HPV en tant qu'outil de prévention primaire. Selon les recommandations vaccinales françaises, l'utilisation préférentielle du vaccin Gardasil® 9 est recommandée pour l'initiation de nouveaux schémas vaccinaux car il contient neuf valences d'HPV.

## POSOLOGIE, MODE D'ADMINISTRATION ET PROFIL DE TOLÉRANCE

### ● Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection

**Gardasil® 9 peut être administré selon un schéma en deux doses (0, 6-12 mois).** La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

**Gardasil® 9 peut être administré selon un schéma en trois doses (à 0, 2, 6 mois).** La deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

### ● Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection

**Gardasil® 9 doit être administré selon un schéma en trois doses (à 0, 2, 6 mois).** La deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose.

### Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

Le profil de tolérance de Gardasil® 9 s'est avéré similaire à celui du vaccin quadrivalent ou qHPV, à l'exception de réactions locales au site d'injection plus fréquentes qui restent, cependant, majoritairement d'intensité légère à modérée. La similarité des profils de tolérance des vaccins qHPV et Gardasil® 9 démontrée dans le cadre du plan de développement clinique, les études post-inscription et les données de pharmacovigilance plaident en faveur de la sécurité d'utilisation de Gardasil® 9.

### SMR ET ASMR<sup>(4)</sup>

La Commission de la Transparence a accordé à Gardasil® 9 un service médical rendu important dans la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, de l'anus, de la vulve et du vagin liés aux HPV et des verrues génitales chez les sujets des deux sexes.

Compte tenu de son efficacité et de son impact potentiel sur la santé publique, la Commission considère que Gardasil® 9 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions anogénitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées.

Gardasil® 9 représente une nouvelle génération de vaccins HPV incluant les pseudo-particules virales (VLP pour *virus-like particles*) de cinq types d'HPV oncogéniques additionnels<sup>(27)</sup> par rapport au vaccin quadrivalent (qHPV) Gardasil® (HPV 6, 11, 16 et 18) et les VLP de sept types d'HPV supplémentaires par rapport au vaccin bivalent Cervarix® (HPV 16 et 18).

L'efficacité de la vaccination contre les maladies induites par les virus HPV est également conditionnée par la mise en place de mesures de déploiement préconisées par la Commission de la Transparence : mise en place d'un programme de vaccination, déploiement d'une campagne visant à améliorer l'adhésion à la vaccination, sensibilisation ciblée des publics spécifique (HSH), facilitation d'accès à la vaccination. Il faut effectivement améliorer le taux de couverture vaccinale : chez les jeunes filles âgées de 11 à 19 ans, il reste relativement faible en France (32,7 % pour un schéma complet à 16 ans en 2020)<sup>(28)</sup>.



## Références

- Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué G. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012;12:30.
- Hartwig S, Lacau St Guily J, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:19.
- Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J *et al*. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*. 2015;15:453.
- Haute Autorité de santé (HAS). *GARDASIL 9 – Avis de la Commission de la Transparence du 13 septembre 2017* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15867\\_GARDASIL\\_9\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15867.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15867_GARDASIL_9_PIC_INS_Avis3_CT15867.pdf)
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health*. 2005;37(6 Suppl):S3-9.
- Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C *et al*. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):263-74.
- InfoCancer. *Cancer de l'anus (canal anal)* [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/autres-cancers-du-tube-digestif/cancer-de-l-anus.html/>
- Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L *et al*. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis*. 2017;49(8):831-40.
- Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C *et al*. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1165-76.
- Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE). *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. Chapitre 6 : Cancer du canal anal. Novembre 2016.
- Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. Obstetric outcomes following LOOP-excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(6):534-40.
- InfoCancer. *Cancer de la vulve* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancers-gyn-cologiques-rares/cancer-de-la-vulve.html/>
- InfoCancer. *Cancer du vagin* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancers-gyn-cologiques-rares/cancer-du-vagin.html/>
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). *Extrait des mises à jour en gynécologie médicale – Condylomes génitaux* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2007\\_GM\\_027\\_quereux.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_027_quereux.pdf)
- Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP). *Les condylomes de l'anus* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.snfcop.org/informations-maladies/infections-sexuellement-transmises/condylomes-de-lanus/>
- Haute Autorité de santé (HAS). *GARDASIL 9 – Avis de la Commission de la Transparence du 1<sup>er</sup> février 2012* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/gardasil\\_01022012\\_avis\\_ct10759.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/gardasil_01022012_avis_ct10759.pdf)
- Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008;337:a769.
- Lei J, Ploner A, Elfström KM *et al*. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
- Luxembourg A, Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(11):1119-39.
- Huh WK, Joura EA, Giuliano AR *et al*. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-59.
- Simms KT, Steinberg J, Caruana M *et al*. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):394-407.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N *et al*. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27.
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP). *Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9<sup>®</sup>* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>
- Haute Autorité de santé (HAS). *Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche\\_synthese\\_de\\_la\\_recommandation\\_vaccinale\\_vaccination\\_contre\\_les\\_papillomavirus\\_chez\\_les\\_garcons.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche_synthese_de_la_recommandation_vaccinale_vaccination_contre_les_papillomavirus_chez_les_garcons.pdf)
- Haute Autorité de santé (HAS). *Gardasil 9 – Modification des conditions d'inscription suite à une nouvelle stratégie vaccinale Réévaluation* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17461\\_GARDASIL9\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT17461&17456.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17461_GARDASIL9_PIC_REEV_AvisDef_CT17461&17456.pdf)
- Haute Autorité de santé (HAS). *Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons* [en ligne]. [Consulté le 03/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3116022/fr/recommandation-sur-l-elandissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elandissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons)
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP). *Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées* [en ligne]. [Consulté le 25/06/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/Groupe?clef=63>
- Santé publique France. *Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge* [en ligne]. [Consulté le 25/06/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>



# Volet Médicament

Catégorie Médicaments réservés en thérapeutique hospitalière

## Venclyxto® – vénétoclax

AbbVie

**Venclyxto® (vénétoclax), en association avec un agent hypométhylant, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.**

### CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

**Avec près de 3 500 nouveaux cas en France en 2018, les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des pathologies de « mauvais pronostic » qui touchent majoritairement des sujets âgés<sup>(1)</sup>.**

Les LAM sont les leucémies aiguës les plus courantes chez les adultes, représentant près de 25 % de celles-ci dans le monde occidental<sup>(2)</sup>. La LAM est l'un des cancers du sang les plus agressifs. Au-delà de 60 ans, les patients atteints de LAM ne sont pas tous capables de tolérer ou de répondre positivement aux traitements de chimiothérapie standard utilisés traditionnellement pour obtenir une rémission<sup>(3)</sup>, or les LAM touchent souvent les patients vers 70 ans<sup>(1)</sup>.

Les LAM s'aggravent généralement rapidement et, en raison de l'âge et des comorbidités, tous les patients ne sont pas éligibles à une chimiothérapie intensive<sup>(4)</sup>. Les patients qui ne sont pas éligibles à ces traitements standard ont une espérance de vie de seulement 5 à 10 mois<sup>(5)</sup>.

Il y a un besoin médical très partiellement couvert dans cette population de patients dont le pronostic est très défavorable.

### MODE D'ACTION DU VÉNÉTOCLAX

Venclyxto® (vénétoclax), premier représentant d'une nouvelle classe de thérapies ciblées, est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (*B-cell lymphoma-2*)<sup>(6)</sup>. Cette protéine est surexprimée dans les blastes des patients atteints de LAM, sa présence étant associée à une diminution de la survie et à une résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax se lie directement au sillon de liaison du domaine BH3 de Bcl-2, en déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif BH3 telles que BIM, pour favoriser la dimérisation des protéines BAX et BAK1 à l'origine de la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe et l'activation consécutive des caspases et de l'apoptose.

Les études précliniques ont montré que le vénétoclax exerce une activité cytotoxique sur les cellules tumorales surexprimant Bcl-2.

L'action combinée du vénétoclax à un agent hypométhylant a montré un effet synergique sur la destruction des blastes<sup>(7,8)</sup>, l'action du vénétoclax étant renforcée par une augmentation de la sensibilité des cellules hématologiques à l'inhibition du Bcl-2<sup>(9)</sup>.

### DONNÉES D'EFFICACITÉ ET PROFIL DE TOLÉRANCE

AbbVie a fourni les résultats de l'étude pivot VIALE-A (M15-656), une étude de phase III randomisée, en double aveugle ayant inclus 431 patients adultes nouvellement diagnostiqués et inéligibles à une chimiothérapie intensive<sup>(10)</sup>.

Cette étude a comparé l'association vénétoclax + azacitidine à l'azacitidine en monothérapie habituellement utilisée dans ce contexte. Elle a permis de démontrer la supériorité de Venclyxto® (vénétoclax) en association avec l'azacitidine par rapport à l'azacitidine en monothérapie chez des patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive avec une méthodologie robuste.

L'essai VIALE-A a démontré que les patients qui ont reçu Venclyxto® (vénétoclax) en association avec l'azacitidine présentaient une amélioration de la survie globale (SG) statistiquement significative par rapport aux patients recevant l'azacitidine seule ( $p < 0,001$ ). L'essai de phase IB M14-358 évaluant le vénétoclax en association avec des agents hypométhylants, l'azacitidine ou la décitabine, a présenté un profil de tolérance global qui était généralement conforme aux profils de tolérance connus du vénétoclax associé à l'azacitidine et des deux médicaments seuls.



## PLAÇE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Venclyxto® (vénétoclax) associé à l'azacitidine est indiqué en première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive. Place accordée dans les recommandations américaines NCCN 2020<sup>(11)</sup> (les plus récentes) et européennes de l'ESMO 2020<sup>(12)</sup>.

Venclyxto® (vénétoclax) associé à l'azacitidine dans la LAM a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau III<sup>(13)</sup>. Rappelons que Venclyxto® (vénétoclax) est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)<sup>(14)</sup> :

- En monothérapie, en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- En monothérapie, en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- En association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- En association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités.

### Venclyxto® (vénétoclax) : un développement clinique ambitieux dans de nombreuses hémopathies malignes

La surexpression de Bcl-2 s'observe dans plusieurs types de tumeurs : la LAM, mais également la LLC, les lymphomes du manteau, les lymphomes folliculaires et les lymphomes diffus à grandes cellules B.

Venclyxto® (vénétoclax) est une molécule à administration orale issue de la recherche d'AbbVie, conçue pour se lier sélectivement à Bcl-2 et provoquer son inhibition. En se liant sélectivement à Bcl-2 de la même façon que le font les protéines pro-apoptotiques naturelles, le vénétoclax restaure l'apoptose en provoquant la libération des protéines pro-apoptotiques. L'activation des protéines pro-apoptotiques déclenche une série d'événements intracellulaires qui aboutissent à la destruction de la cellule tumorale<sup>(11)</sup>.

De nombreux essais cliniques sont en cours en monothérapie ou en association pour évaluer son usage dans d'autres indications.

## Références

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.* WHO classification of tumours haematopoietic and lymphoid tissues [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://ia800102.us.archive.org/22/items/whoclassificatio00swer/whoclassificatio00swer.pdf>
2. Defaussez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Rapport de l'INCa. Février 2019.
3. Le Guyader-Peyrou S, Defaussez G, Dantony E *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes>
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v78-84.
5. Levenson JD, Sampath D, Souers AJ *et al.* Found in translation: how preclinical research is guiding the clinical development of the BCL2-selective inhibitor venetoclax. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1376-93.
6. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER *et al.* ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202-8.
7. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N *et al.* Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(1):226-9.
8. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J *et al.* Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1106-17.
9. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V *et al.* Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29.
10. Döhner H, Estey E, Grimwade D *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2020, December 23, 2019).
12. Heuser M, Ofran Y, Boissel N *et al.* Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(6):697-712.
13. Haute Autorité de santé (HAS). VENCLYXTO® (vénétoclax) (Leucémie Aiguë Myéloïde) [en ligne]. [Consulté le 01/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide)
14. Haute Autorité de santé (HAS). VENCLYXTO® (vénétoclax) (Leucémie Aiguë Myéloïde) [en ligne]. [Consulté le 01/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloid](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloid)



# Volet Médicament

Catégorie Médicaments destinés aux maladies rares

**Vyndaqel® 61 mg – tafamidis 61 mg**

Pfizer

**Premier médicament à disposer en France d'une autorisation de mise sur le marché pour traiter les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à transthyréline.**

L'amylose à transthyréline (ATTR) est une maladie causée par le dépôt d'une forme instable et mal repliée de la transthyréline (TTR), qui s'accumule sous forme de fibrilles amyloïdes toxiques au niveau de différents tissus et organes<sup>(1)</sup>. L'ATTR peut être héréditaire, causée par une mutation génétique à transmission autosomique dominante, ou sauvage, non héréditaire. La cardiomyopathie amyloïde à TTR est une maladie rare, dont on ne connaît pas précisément la prévalence. Elle est particulièrement grave avec une médiane de survie, après le diagnostic, de 31 à 51 mois<sup>(2)</sup>. Les symptômes rencontrés au cours de l'amylose sont initialement peu spécifiques. En raison de la variété des symptômes initiaux et de la rareté de la maladie, le diagnostic est souvent retardé<sup>(3)</sup>.

## UN DIAGNOSTIC DIFFICILE

Le diagnostic, souvent méconnu et retardé, est difficile. Les patients atteints d'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie (ATTR-CM) présentent les symptômes communs d'une insuffisance cardiaque (IC), telle que l'intolérance à l'effort et la fatigue, qui se traduisent par une diminution de leurs capacités fonctionnelles et une diminution de la qualité de vie<sup>(2)</sup>.

Une ATTR-CM peut être suspectée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée<sup>(1)</sup>. Les explorations diagnostiques de la cardiomyopathie comprennent notamment l'échocardiographie et l'EKG, ainsi qu'une scintigraphie osseuse<sup>(1)</sup>.

Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie sont notamment<sup>(1)</sup> :

- Une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.
- Une arythmie auriculaire : très fréquente chez les patients atteints d'une ATTR sauvage.

- Des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire : première manifestation cardiaque chez 7 % des patients.
- Une atteinte valvulaire : en particulier, un rétrécissement aortique en bas débit.
- Un accident vasculaire cérébral.

## VYNDAQEL® EST UN STABILISATEUR SÉLECTIF DE LA TTR, PERMETTANT DE LIMITER LE PROCESSUS D'AMYLOÏDOGENÈSE

La TTR est une protéine naturelle synthétisée principalement par le foie et les plexus choroïdes. Elle transporte dans la circulation sanguine la thyroxine T4 et la protéine de liaison du rétinol<sup>(4)</sup>. Les mutations génétiques ou des facteurs liés à l'âge peuvent entraîner une instabilité de la forme tétramérique de la TTR qui se dissocie en monomères, qui vont se déformer et s'agréger en prenant la forme de fibrilles rigides linéaires. Ces fibrilles rigides s'accumulent dans les organes, forment des plaques amyloïdes et entraînent un dysfonctionnement progressif de ces organes.

Le tafamidis (Vyndaqel®) est un stabilisateur sélectif de la TTR. Il se lie à la TTR au niveau des sites de liaison de la thyroxine, stabilisant le tétramère et ralentissant sa dissociation en monomères, ce qui limite le processus d'amyloïdogénèse<sup>(5)</sup>. Dans le traitement de l'ATTR de type sauvage ou héréditaire, chez les patients adultes ayant une cardiomyopathie, Vyndaqel® est le seul médicament disponible ayant une AMM en France<sup>(1)</sup>. Il est indiqué, en première ligne, après confirmation du diagnostic à l'aide des outils appropriés ainsi que du génotypage de la TTR, permettant de caractériser le type sauvage ou héréditaire de la maladie.



## PREUVES CLINIQUES

L'étude de supériorité ATTR-ACT publiée dans le *New England Journal of Medicine* <sup>(6)</sup> – étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative *versus* placebo – a été réalisée chez 441 patients. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une dose quotidienne de 20 mg ou 80 mg de tafamidis (264 patients) sur le taux de mortalité toutes causes confondues à 30 mois et la fréquence des hospitalisations pour cause cardiovasculaire pendant 30 mois *versus* placebo (177 patients). Sous tafamidis, la mortalité, toutes causes confondues, était inférieure au placebo (78 sur 264 [29,5 %] *versus* 76 sur 177 [42,9 %]; *hazard ratio*, 0,70; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,51 à 0,96). Le taux d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire, avec un risque relatif de 0,68, était de 0,48 par an contre 0,70 sous placebo (IC 95 % : 0,56 à 0,81). Après 30 mois, la diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) ( $P < 0,001$ ) était significativement plus faible. Le déclin du score de qualité de vie était plus faible sous tafamidis (score KCCQ-OS [ $P < 0,001$ ]). L'incidence et la nature des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes.

La nouvelle formulation galénique de tafamidis, sous forme de capsule molle d'acide libre à 61 mg, permet désormais une prise quotidienne et sa bioéquivalence avec le tafamidis 4 x 20 mg a été démontrée <sup>(6)</sup>.

La Commission de la Transparence a donné un avis favorable au tafamidis le 23 septembre 2020, avec un SMR important et une ASMR 2, à la dose de 61 mg dans le traitement de l'ATTR de type sauvage ou héréditaire, chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie, après confirmation du diagnostic étiologique excluant une amylose AL <sup>(1)</sup>.

Les nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie <sup>(7)</sup>, publiées en septembre 2021, ont positionné le tafamidis dans cette indication.

## Références

1. Haute Autorité de santé (HAS). *Commission de la Transparence – VYNDAQEL 61 mg, capsule molle* [en ligne]. [Consulté le 08/11/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18579\\_VYNDAQEL\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18579.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18579_VYNDAQEL_PIC_INS_AvisDef_CT18579.pdf)
2. Maurer MS, Bokhari S, Damy T *et al.* Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075.
3. Association française contre l'amylose. *Mieux connaître les amyloses* [en ligne]. [Consulté le 08/11/2021]. Disponible à l'adresse : [https://amylose.asso.fr/wp-content/uploads/2020/11/LivretMieuxConnaitreLamylose\\_Ed2020\\_WEB\\_V2.pdf](https://amylose.asso.fr/wp-content/uploads/2020/11/LivretMieuxConnaitreLamylose_Ed2020_WEB_V2.pdf)
4. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(11):991-1004.
5. Résumés des caractéristiques du produit Vyndaqel®.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B *et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):1007-16.
7. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-68.



# Volet Médicament

Catégorie Médicaments de thérapie innovante

## Alofisel® – darvadstrocel Takeda

**Alofisel® (darvadstrocel) est indiqué pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. Alofisel® doit être utilisé uniquement après des étapes de préparation des fistules et prescrit aux posologies de l'AMM.**

### CONTEXTE

En Europe, on estime que la maladie de Crohn affecte jusqu'à 1,1 million de personnes<sup>(1)</sup>. Les fistules périanales sont l'une des complications les plus invalidantes de la maladie de Crohn<sup>(2)</sup> et touchent jusqu'à 24 % des patients atteints de cette maladie<sup>(3)</sup>. On appelle fistules périanales, ou lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn, l'ensemble des lésions attribuées à la maladie, qui touchent le canal anal, la peau du périnée, le bas-rectum et la cloison recto-vaginale. Les fistules périanales altèrent fortement la qualité de vie des patients atteints de cette pathologie. Elles se manifestent typiquement par des pertes chroniques de sang, de pus ou de selles. De nombreux patients se plaignent, en outre, de douleurs lorsque la région périanales est soumise à des contraintes mécaniques, par exemple en position assise ou lors de la marche. De plus, une maladie de Crohn de localisation périanales ou périnéales peut être responsable de dysfonctions sexuelles<sup>(4)</sup>.

Il existe peu de traitements des fistules périanales complexes et des interventions chirurgicales répétées sont habituellement nécessaires. Elles sont généralement associées à un risque non négligeable d'incontinence fécale et de stomie temporaire, voire permanente, ou d'autres morbidités. Environ deux tiers des patients rechutent après l'arrêt du traitement et une rémission à long terme<sup>(5)</sup> n'est obtenue que chez une minorité de patients. Les lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn ont une fréquence élevée et sont de mauvais pronostic : elles peuvent se compliquer et laisser des séquelles fonctionnelles.

### PREMIERE THÉRAPIE À BASE DE CELLULES SOUCHES ALLOGÉNIQUES « PRÊTES À L'EMPLOI »

Les cellules souches sont des cellules « non spécialisées », qui ont la capacité de se différencier en différents types de cellules spécialisées.

Les cellules souches sont capables de se diviser et de se renouveler quasi infiniment.

Les cellules souches mésenchymateuses, qui font partie des souches tissulaires ou « adultes », peuvent être prélevées, par exemple, dans le tissu adipeux (graisse) sous-cutané par lipoaspiration<sup>(6)</sup>.

En 2020, la première thérapie à base de cellules souches mésenchymateuses « adultes » allogéniques, Alofisel® (darvadstrocel), a été mise à disposition des patients adultes et des professionnels de santé dans le traitement des fistules périanales complexes de la maladie de Crohn en France. Il s'agit là d'une nouvelle option thérapeutique pour les patients adultes dont les fistules ont répondu de manière inadéquate ou n'ont pas répondu à au moins un traitement conventionnel et/ou une biothérapie. Alofisel® est le tout premier traitement à base de cellules souches allogéniques à être approuvé en Europe et il est, à présent, disponible et pris en charge en France sur la liste des médicaments bénéficiant d'un financement dérogatoire (liste en sus).

### ÉTUDE PIVOT DE PHASE III ADMIRE-CD

L'autorisation de mise sur le marché d'Alofisel® a été accordée sur la base des résultats de l'étude pivot de phase III ADMIRE-CD (n = 212). Cet essai clinique européen, multicentrique, randomisé *versus* bras contrôle, mené en double aveugle, en groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance d'Alofisel® dans le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn luminale non active ou légèrement active<sup>(7,8)</sup>.

Le critère d'évaluation principal était la rémission combinée à la semaine 24, définie comme la fermeture de l'ensemble des orifices externes (absence d'écoulement malgré une légère pression au doigt) et l'absence de collection (> 2 cm) confirmée par imagerie par résonance magnétique centralisée réalisée en aveugle.



Une proportion significativement plus élevée de patients du groupe Alofisel® a atteint une rémission combinée à la semaine 24 comparativement au groupe contrôle (50 % du groupe en ITT [intention de traiter] *versus* 34 % ;  $p = 0,024$ ) et à la semaine 52 (critère de jugement secondaire) (56 % du groupe en mITT [ITT modifiée] *versus* 39 % ;  $p = 0,009$ )<sup>(1)</sup>. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient l'abcès anal, la proctalgie, la rhinopharyngite et la fistule anale<sup>(7)</sup>.

Un deuxième essai clinique de phase III (ADMIRE-CD II)<sup>(9)</sup> est en cours dans plusieurs pays, dont la France et les États-Unis.

## MODE D'ACTION ET D'ADMINISTRATION D'ALOFISEL®

Alofisel® est une suspension de cellules souches allogéniques amplifiées dérivées du tissu adipeux (*expanded adipose-derived stem cells*) destinée au traitement des fistules périanales complexes chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. Alofisel® doit être utilisé uniquement après des étapes de préparation des fistules, deux à trois semaines avant l'administration<sup>(7)</sup>.

Lors de l'administration, le chirurgien ou proctologue injecte le traitement dans les tissus situés tout autour de(s) l'orifice(s) interne(s) et le long des parois du (des) trajet(s) fistuleux et de(s) l'orifice(s) externe(s). Le(s) orifice(s) externe(s) de la fistule est (sont) délicatement massé(s), puis recouvert(s) d'un pansement<sup>(7)</sup>. La thérapie cellulaire réduit l'inflammation en modifiant localement l'activité du système immunitaire. Une fois que l'inflammation présente à l'intérieur de la fistule a disparu, la réparation des tissus peut alors commencer et permettre ainsi à la fistule de cicatriser<sup>(10)</sup>.

Alofisel® doit être administré uniquement par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des affections pour lesquelles Alofisel® est indiqué.

Alofisel® a obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission européenne en 2009 et par la FDA en 2018, et un statut de médicament de thérapie innovante<sup>(10,11)</sup>.

La Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par Alofisel® 5 millions de cellules/mL, suspension injectable, est important.

## Références

1. Burisch J, Jess T, Martinato M and Lakatos PL, ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-37.
2. Marzo M, Felice C, Pugliese D *et al*. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(5):1394-403.
3. Chaparro M, Burgueno P, Vera M *et al*. Epidemiological study of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S1-S736.
4. Schneider MA, Rickenbacher A, Turina M, Biedermann L, Rogler G, Misselwitz B. Maladie de Crohn : traitement moderne des fistules périanales. *Forum Med Suisse*. 2016;16(42):887-895.
5. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G *et al*. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-90.
6. National Institutes of Health (NIH). *Stem Cell Information – Stem Cell Basics* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://stemcells.nih.gov/info/basics/stc-basics/>
7. European Medicines Agency (EMA). *Alofisel – Summary of Product Characteristics* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf)
8. ClinicalTrials.gov. *Adipose-derived mesenchymal stem cells for induction of remission in perianal fistulizing Crohn's disease (ADMIRE-CD)* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541579?term=cx601&rank=3>
9. ClinicalTrials.gov. *Study to assess efficacy and safety of Cx601 adult allogeneic expanded adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of complex perianal fistula(s) in patients with Crohn's disease (ADMIRE-CD-II)* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03279081>
10. European Medicines Agency (EMA). *Human autologous mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue for the treatment of anal fistula* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006357.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006357.pdf)
11. Takeda. *Tigenix and Takeda announce Alofisel® (darvadstrocel) receives approval to treat complex perianal fistulas in Crohn's disease in Europe* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2018/tigenix-and-takeda-announce-alofisel-receives-approval-in-europe/>



# Volet Travaux de recherche

**Jérôme Galon**

Directeur de recherche Inserm

Directeur du laboratoire d'immunologie et cancérologie intégratives  
Inserm UMRS 1138 (<http://www.ici.upmc.fr>)

**Le Dr Jérôme Galon est récompensé pour ses travaux de recherche démontrant l'importance pronostique majeure, prédictive et thérapeutique de l'immunité naturelle anti-tumorale, conduisant à la mise au point d'outils d'évaluation comme l'Immunoscore. Ce test a des implications fondamentales dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints de cancers permettant d'envisager une meilleure sélection des patients candidats aux immunothérapies existantes et à venir. Cette approche immunologique et non plus seulement topographique de l'extension tumorale pourrait supplanter ou faire partie d'une classification pronostique des tumeurs. Une classification de type TNMi pourrait alors émerger, « i » pour immunitaire. Le Dr Galon est connu dans le monde entier pour son excellence scientifique et la portée de ses travaux particulièrement importants et novateurs qui modifient notre vision de la cancérologie.**

## CONTEXTE

Le concept d'immunosurveillance, énoncé en 1957 par Sir Frank Macfarlane Burnet et Lewis Thomas<sup>(1)</sup>, est le fondement de l'immuno-oncologie. Il stipule que le système immunitaire (les lymphocytes) a la capacité de reconnaître et de détruire des cellules anormales en voie de cancérisation, et protège ainsi l'individu de l'émergence d'un cancer. Ce concept, longtemps controversé, a connu une renaissance il y a une dizaine d'années par la démonstration formelle de son existence dans des modèles de souris déficientes pour des gènes ou des cellules impliqués dans la réponse immunitaire (théorie de l'immuno-editing)<sup>(2,3)</sup>. Ainsi, l'hypothèse que les tumeurs et les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral sont dans un dialogue dynamique constant, complexe et que l'évolution spatio-temporelle des cellules immunitaires adaptatives peut façonner l'évolution tumorale, a présidé aux travaux du Dr Jérôme Galon qui s'est appuyé sur les innovations technologiques de la génomique, de l'immunomique et de la bioinformatique.

## DES TRAVAUX MAJEURS EN IMMUNO-ONCOLOGIE

Le Dr Jérôme Galon a contribué à démontrer l'impact majeur de la qualité de l'infiltrat immunitaire et, particulièrement, des lymphocytes T cytotoxiques et mémoires, sur l'évolution tumorale.

- **La contexture immunitaire** définie par le Dr Galon est composée de quatre éléments : type cellulaire immunitaire, densité cellulaire, localisation dans la tumeur et orientation

fonctionnelle de la réponse immunitaire<sup>(4,5)</sup>. Ces paramètres de l'immunité adaptative influencent l'évolutivité des tumeurs et sont associés au pronostic de survie des patients. L'ensemble de ces données immunitaires, définissant un profil d'infiltration immunitaire de la tumeur fortement associé au pronostic, ont été regroupées sous le terme de « contexture immunitaire ». Le Dr Galon a proposé une signature immunitaire, composée de lymphocytes T cytotoxiques, de facteurs cytotoxiques, de cellules TH1 et de signature IFN $\gamma$ , associée à des tumeurs dites « chaudes », à distinguer des tumeurs dites « froides » où les cellules de l'immunité sont absentes<sup>(4)</sup>. Cet environnement tumoral possède une plasticité évolutive (une dynamique spatio-temporelle) au cours de la vie de la tumeur, du stade de simple dysplasie à celui de tumeur à potentiel invasif<sup>(6,7)</sup>.

### • Un test simple et puissant appelé Immunoscore

Il est la traduction de la notion de contexture immunitaire pour une application en pratique clinique. L'Immunoscore (I) est fondé sur la détermination de la densité intra-tumorale de deux populations lymphocytaires, les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T mémoires, présents dans la tumeur et son front d'invasion.

Ceci est réalisé par une technique d'immunohistochimie sur coupe tissulaire couplée à un système d'analyse d'images. Les paramètres fournissent un système de cotation allant d'un Immunoscore 0 (I0), caractérisé par une faible densité des deux types de cellules dans les deux régions, à un Immunoscore 4 (I4), pour des tumeurs présentant une forte densité des deux populations cellulaires dans les deux régions tumorales.



La valeur pronostique de ce critère immunitaire a été démontrée pour l'ensemble des patients présentant un cancer colorectal, à tous les stades de la classification histopathologique<sup>(8)</sup>.

#### La classification de Dukes en perte de vitesse

Depuis la première classification de Dukes en 1932, le Dr Galon a montré que les critères histo-pronostiques habituels (TNM pour *Tumor, Nodes, Metastasis*) devenaient/étaient non significatifs dans les analyses multivariées, comparés à la réponse immunitaire (Immunoscore) du patient<sup>(4)</sup>. C'est un changement de paradigme remarqué par la communauté scientifique internationale<sup>(9)</sup>. Cette classification immunologique a une valeur pronostique supérieure à la classification AJCC/UICC-TNM et démontre que l'invasion tumorale est dépendante de la réaction immunitaire de l'hôte. Ainsi, la progression tumorale doit maintenant être considérée comme le résultat d'un équilibre entre le processus tumoral invasif et un système de défense dont la composante majeure est constituée par la réponse immunitaire de l'hôte.

La valeur pronostique et la valeur prédictive de l'Immunoscore ont été confirmées dans plusieurs essais dont deux de phase III<sup>(10-12)</sup>.

#### L'Immunoscore entre dans la classification des cancers digestifs

Le test Immunoscore a été validé en décembre 2017 en Europe et a reçu le label CE. Il a permis au Dr Galon d'être primé, en 2019, par le « European Inventor Award ». Ce test est breveté et commercialisé *via* une société appelée HaliuDx dont le Dr Galon est le cofondateur, et maintenant sous la bannière de la société Veracyte. Dans la classification WHO 2019 des cancers digestifs est inclus, pour la première fois, le paramètre immunitaire, avec l'Immunoscore comme critère essentiel de la classification des cancers. En 2020, l'Immunoscore a été introduit dans les recommandations européennes et, en 2021, dans les recommandations asiatiques des pratiques cliniques (ESMO) des cancers digestifs pour sa valeur pronostique et prédictive de réponse à la chimiothérapie<sup>(13,14)</sup>.

L'Immunoscore devrait aider à mieux définir le pronostic des patients atteints de cancer, mieux identifier les patients à haut risque de récurrence tumorale, mieux prédire et mieux stratifier les patients qui bénéficieront des thérapeutiques anticancéreuses.

• **L'essor de l'immuno-oncologie** a ouvert la voie au développement de l'immunothérapie et, notamment, aux inhibiteurs de *checkpoints*, qui ciblent les lymphocytes T. L'enjeu actuel de l'immunothérapie est d'augmenter les taux de réponse des patients. En effet, seuls les patients dont les tumeurs ont une bonne contexture immunitaire sont susceptibles de répondre aux inhibiteurs de *checkpoints*<sup>(15, 6, 7)</sup>. Ainsi, la préexistence de l'immunité adaptative est essentielle pour les immunothérapies par inhibiteurs de *checkpoints*<sup>(16,6)</sup>.

Le Dr Galon a, en outre, souligné que l'IL-15 est un facteur majeur associé à la prolifération des lymphocytes *in situ* et à la survie des patients cancéreux<sup>(17,18)</sup>.

L'Immunoscore permet de prédire la réponse à la radiochimiothérapie néoadjuvante, ainsi qu'à la chimiothérapie adjuvante<sup>(19-21)</sup> et à l'immunothérapie<sup>(15, 16)</sup>. La contexture immunitaire et l'Immunoscore sont des éléments essentiels pour prédire également la réponse aux CAR-T *cells* dans les leucémies<sup>(22-24)</sup>.

#### L'AVENIR

L'immuno-oncologie est un domaine de recherche majeur auquel le Dr Galon a été un des précurseurs. Il poursuit ses travaux et s'intéresse plus particulièrement aux stades pré-néoplasiques dans lesquels, selon lui, l'immunité a un rôle majeur. Ses plus récents travaux publiés dans *Nature* montrent l'impact de l'immunité sur les lésions précancéreuses et le développement tumoral au cours de l'oncogenèse. Ils révèlent la mise en place de réponses immunitaires adaptatives et des mécanismes d'échappement immunitaire au stade dysplasique<sup>(25, 26)</sup>. Ses travaux démontrent aussi l'impact de l'immunosurveillance et de la contexture immunitaire sur le développement de tumeurs primaires<sup>(27-29, 4, 9, 7)</sup>.

De plus, il propose une nouvelle théorie de l'évolution des cancers, basée sur un modèle de dissémination des clones tumoraux dépendant d'une sélection immunitaire parallèle de différents clones tumoraux. Pour la première fois, il démontre chez l'homme la sélection darwinienne de clones tumoraux et l'importance de l'immuno-editing pour la dissémination tumorale<sup>(30)</sup>.

#### Références

1. Galon J *et al. Med Sci.* 2014;30:439-44. 2. Shankaran V *et al. Nature.* 2001;410:1107-11. 3. Schreiber RD *et al. Science.* 2011;331:1565-70.
4. Galon J *et al. Science.* 2006;313:1960-4. 5. Galon J *et al. Cancer Res.* 2007;67:1883-6. 6. Galon J *et al. Immunity.* 2020;52:55-81.
7. Bruni D *et al. Nat Rev Cancer.* 2020;20:662-80. 8. Pagès F *et al. Lancet.* 2018;391:2128-39. 9. Mlecnik B *et al. J Clin Oncol.* 2011;29:610-8.
10. Sinicrope FA *et al. JNCI Cancer Spec.* 2020;4:pkaa023. 11. Pagès F *et al. Ann Oncol.* 2020;31:921-9. 12. Mlecnik B *et al. J Clin Oncol.* 2020;38:3638-51. 13. Argilés G *et al. Ann Oncol.* 2020;31:1291-1305.
14. Yoshino T *et al. Ann Oncol.* 2021;S0923-7534(21)03982-X 15. Galon J *et al. Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:197-218. 16. Galon J *et al. Immunity.* 2013;39:11-26. 17. Mlecnik B *et al. Sci Transl Med.* 2014;6:228ra37.
18. Bindea G *et al. Oncoimmunology.* 2021;10:1886726. 19. Anitei MG *et al. Clin Cancer Res.* 2014;20:1891-9. 20. El Sissi C *et al. Clin Cancer Res.* 2020;26:5198-207. 21. El Sissi C *et al. Cancers.* 2021;13:1281. 22. Rossi G *et al. AACR 2019.* 23. Galon J *et al. ASCO 2020.* 24. Galon J *et al. AACR 2021. Plenary session invitation.* 25. Mascaux C *et al. Nature.* 2019;571:570-5.
26. Angelova M *et al. Oncoimmunology.* 2021;10:1912250. 27. Pagès F *et al. N Engl J Med.* 2005;353:2654-66. 28. Bindea G *et al. Immunity.* 2013;39:782-95. 29. Mlecnik B *et al. Immunity.* 2016;44:698-711.
30. Angelova M *et al. Cell.* 2018;175:751-65.e16.



## Volet Dispositif médical

### Stent coronaire bioactif TiTAN OPTiMAX®

Hexacath France

**Le stent bioactif TiTAN OPTiMAX® à revêtement biologiquement actif est une innovation technologique française, brevetée au niveau mondial, développée et produite en France par la société indépendante Hexacath. C'est le premier et le seul stent à avoir démontré une supériorité en termes de sécurité par rapport au stent à élution de médicament, y compris ceux de dernières générations dans le syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde).**

#### CONTEXTE

Chaque année, environ 80 000 patients sont affectés par un infarctus du myocarde (IDM) en France, dont 10 % décèdent dans l'heure qui suit et 15 % dans l'année. La pose de stents coronaïres peut sauver des patients dès lors qu'elle est réalisée dans un délai aussi court que possible après la survenue de l'événement cardiaque.

Les stents à élution médicamenteuse sont utilisés en France dans plus de 98 % des cas, y compris dans le traitement des syndromes coronariens aigus (infarctus avec ou sans élévation du segment ST). Ces stents ont montré leur efficacité pour lutter contre la resténose, mais en recourant à des molécules antiprolifératives non discriminantes ; ils présentent l'inconvénient de retarder la cicatrisation du segment artériel « stenté », nécessitant la prise de médicaments antiagrégants et antiplaquettaires au long cours pour réduire les risques de survenue de thromboses et donc de réinfarctus.

La technologie du stent TiTAN OPTiMAX® diminue significativement ces risques tout en offrant une efficacité comparable (taux d'événements cardiaques majeurs), y compris sur le risque de resténose qui s'avère statistiquement comparable. Une récente étude <sup>(1)</sup>, publiée dans le *JACC Cardiovascular Interventions*, vient de confirmer sa supériorité en termes de sécurité sur un critère primaire composite de décès cardiaques, d'IDM et de saignements graves à 18 mois, sur 1 491 patients, au-delà de sa non-infériorité déjà démontrée en 2012 <sup>(2)</sup> versus le meilleur représentant des stents à élution de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations.

#### La société Hexacath

Hexacath, PME indépendante créée il y a 25 ans, est l'unique société française industrielle impliquée dans la conception, le développement et la fabrication en France de stents cardiaques. La mise au point du stent TiTAN OPTiMAX®, stent coronaire doté d'un revêtement biologiquement actif à base d'oxynitride de titane (Ti-NO), est le résultat de 10 années de recherche effectuée par des équipes composées d'ingénieurs et de cliniciens.

Son siège social est implanté en région parisienne à Rueil-Malmaison (92) et son réseau de distribution compte plusieurs filiales en France, Italie, Espagne, Finlande et Suède.

Le fondateur, Gilles Ascher, fervent défenseur du « Made in France », a implanté son unité de production dans le Haut-Doubs horloger (25), région reconnue pour son savoir-faire et son expertise dans la micromécanique.

Le stent coronaire bioactif TiTAN OPTiMAX® est un DM de classe III inscrit sur la liste LPPR.



### EFFICACITÉ/SÉCURITÉ DU STENT TiTAN OPTiMAX® AU BANC D'ESSAI : DES RÉSULTATS PROBANTS

L'efficacité et la sécurité d'utilisation sont les principaux critères sur lesquels sont basées les recommandations pour le choix des stents. De ce point de vue, le stent TiTAN OPTiMAX® offre un meilleur bénéfice/risque par rapport aux stents à élution de médicament chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (environ 50 % des indications de stents), comme le démontrent plusieurs études cliniques randomisées.

Dans cette indication, la comparaison du stent à élution d'évérolimus de seconde génération (Xience®) au stent bioactif au Ti-NO a clairement montré la sécurité d'emploi de ce dernier à 5 ans dans l'essai randomisé BASE-ACS (décès cardiaque ou IDM : 8,1 % *versus* 12,7 %,  $p = 0,041$  ; IDM non fatal : 5,9 % *versus* 9,7 %,  $p = 0,028$  ; thrombose certaine : 1,1 % *versus* 3,8 %,  $p = 0,015$ ), alors que le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) était équivalent dans les deux groupes (TLR : 8,3 % *versus* 9,9 %,  $p = \text{NS}$ )<sup>(3)</sup>.

Les résultats de l'essai randomisé TiDES-ACS<sup>(1)</sup>, sur 1 491 patients, confortent ces bénéfices en démontrant la supériorité statistiquement significative du stent bioactif au Ti-NO sur le stent à élution d'évérolimus de troisième génération (stent Synergy®) concernant le co-critère principal de sécurité à 18 mois (3,7 % *versus* 7,8 %,  $p = 0,001$ ), incluant les décès cardiaques (0,6 % *versus* 2,6 %,  $p = 0,002$ ), les IDM (2,2 % *versus* 5 %,  $p = 0,007$ ) et les hémorragies majeures (1,4 % *versus* 2,4 %,  $p = \text{NS}$ ). De plus, le bénéfice du stent bioactif au Ti-NO sur la mortalité cardiaque augmente après la première année, comparativement au stent Synergy®, l'écart passant de 1,1 % entre les deux stents après la première année à 2 % de 12 à 18 mois.

### LE STENT TiTAN OPTiMAX® EN PRATIQUE

L'indication thérapeutique du stent TiTAN OPTiMAX® est le « traitement des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (infarctus du myocarde) ou sans décalage du segment ST imputables à des lésions de novo des artères coronaires natives de plus de 2,25 mm de diamètre ». La pose de ce stent est très logiquement réservée au cadre hospitalier public ou privé, mais disposant d'un plateau technique d'exploration fonctionnelle cardiovasculaire. Le stent TiTAN OPTiMAX® n'a pas d'impact sur l'organisation des soins, ni sur la prise en charge à l'hôpital, y compris économique. Il est pris en charge par la Sécurité sociale.

#### Références

1. Tonino PAL, Pijls NHJ, Collet C *et al.* Titanium-nitride-oxide-coated versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the randomized TiDES-ACS trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(14):1697-1705.
2. Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JKE *et al.* A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention.* 2012;8(3):306-15.
3. Karjalainen PP, Namas W, Ylitalo A *et al.* Long-term clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated stents versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: final report of the BASE-ACS trial. *Int J Cardiol.* 2016;222:275-80.



# Volet Accompagnement du patient

## Association onCOGITE

**Pour accompagner les patients présentant des troubles cognitifs liés aux traitements oncologiques dans leur réinsertion sociale et/ou professionnelle, onCOGITE a mis au point un parcours de remédiation cognitive innovant, unique en France.**

Les troubles cognitifs représentent des effets indésirables fréquents des traitements oncologiques. Ces troubles onco-cognitifs, ou *chemobrain*, s'expriment par un renforcement de l'isolement social, une difficulté à s'organiser, un découragement touchant tous les secteurs de la vie et une inquiétude qui se transforme souvent en angoisse ou en syndromes dépressifs.

### CONTEXTE

La moitié des patients ayant eu un cancer se plaignent de troubles cognitifs, dont un tiers est en activité professionnelle (INCa-Santé publique France, 2018). Cette seule donnée explique la nécessité d'accompagner la réhabilitation personnelle, sociale et professionnelle des patients cancéreux par une prise en charge neurocognitive, à l'issue de leur parcours de traitements oncologiques. Or, ce type de prise en charge est encore peu documenté et non proposé, alors qu'environ 75 % des patients expriment une plainte cognitive et en attendent une prise en charge (enquêtes nationales du réseau Sentinelles, Lange *et al.*, 2019). C'est pour pallier ce manque qu'onCOGITE a mis au point un programme de remédiation cognitive, qui s'adresse aussi bien à un public de personnes actives qu'à une population plus âgée. Une évaluation est également en cours pour transposer cette méthode aux jeunes étudiants et aux enfants scolarisés.

### UN PROGRAMME DE 4 À 6 MOIS EN PRÉSENTIEL ET/OU DÉMATÉRIALISÉ

Le programme onCOGITE s'organise autour de séquences d'activités variées à réaliser en ateliers présentiels et/ou en ateliers animés en ligne (plateforme de visioconférence). La prise en charge est hebdomadaire, en ateliers de 10 à 12 personnes animés par un neuropsychologue pendant 4 à 6 mois. La méthode repose sur une construction/progression spécifique, basée sur des exercices communs adaptés individuellement. Elle est dynamique et structurée autour d'activités précises qui visent les fonctions à rééduquer. Sa conception multimodale (visuelle et auditive) permet un travail complet, généralisable à la vie quotidienne. onCOGITE propose donc un accompagnement didactique et thérapeutique, permettant au patient de bénéficier d'une éducation à l'autonomie et à la mise en place de stratégies transposables dans le quotidien. Il s'agit d'une approche personnalisée qui associe la relation humaine et l'outil numérique. En pratique, la stratégie de reconquête des neurones repose sur un travail de toutes les dimensions de la cognition par des exercices concrets, sans recourir à des abstractions intellectuelles,

afin d'éviter au maximum une discrimination socio-éducative. La prise en charge neuro-éducative est organisée autour de trois axes :

- La psychoéducation sur le principe de l'éducation thérapeutique.
- La mise en place des stratégies transposables au quotidien.
- Un réentraînement intensif des fonctions cognitives attentionnelles, mnésiques et exécutives.

### UNE STRATÉGIE DE DÉPLOIEMENT VISANT 10 % DE LA POPULATION CIBLE EN 5 ANS

D'octobre 2020 à avril 2021, 13 ateliers ont été ouverts, regroupant 309 adhérents, et onCOGITE prévoit d'en déployer 25 supplémentaires chaque année, en s'associant avec des partenaires fortement impliqués dans la santé et le cancer. Simultanément, il est prévu de former 15 à 20 neuropsychologues par an, l'ambition d'onCOGITE étant d'atteindre 10 % de sa population cible en 5 ans. Chaque atelier coûte environ 8 000 euros TTC par an, dont les deux tiers vont à la rémunération des neuropsychologues diplômés et qualifiés, mais non pris en charge par l'Assurance maladie. Le reste est partagé entre les coûts du numérique (20 %) et le fonctionnement d'onCOGITE (moins de 15 %). Le parcours de chaque patient (265 euros par an) est financé à 93 %, grâce aux dons des adhérents, mais surtout aux partenaires de santé. Le patient ne paie que son adhésion à l'association, soit 20 euros par an.

### DES BÉNÉFICES TRANSVERSAUX

Les troubles cognitifs pris en charge par le programme onCOGITE permettent l'amélioration de la qualité de vie. Acteur de sa thérapie, le patient, suivi par un neuropsychologue, renforce ses progrès et son mieux-être. Les bénéfices psychologiques ressentis permettent au patient d'entrer dans le cercle vertueux du retour à une « bonne santé ».

Accessible aussi bien aux patients rencontrant des difficultés économiques, le programme onCOGITE diminue également les inégalités géographiques en proposant une prise en charge sur tout le territoire. onCOGITE est également bénéfique pour les professionnels de santé, qui peuvent en être prescripteurs et membres actifs. Les mutuelles de santé et compagnies de prévoyance trouvent par ailleurs, avec onCOGITE, des leviers d'action concernant la réhabilitation professionnelle, l'aménagement du temps de travail, la réorganisation ou la réintégration sur un poste adapté.



# Volet E-santé

Catégorie *Start-up*

## Medication Shield

La solution d'intelligence artificielle qui facilite la gestion des déclarations des effets indésirables  
Synapse Medicine

**Medication Shield, innovation en santé, est la solution d'intelligence artificielle de Synapse Medicine qui a été développée en collaboration avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et Marseille. Cette collaboration public/privé a permis de déployer la technologie Medication Shield, dont l'efficacité a été démontrée par plusieurs études de validation.**

### CONTEXTE : DES CHIFFRES QUI PARLENT D'EUX-MÊMES

En France, le mauvais usage des médicaments est responsable de 130 000 hospitalisations évitables et de 30 000 décès chaque année. Soixante et onze pour cent des personnes de plus de 50 ans et 86 % des plus de 75 ans prennent des médicaments une ou plusieurs fois par jour. En France, 47 % à 67 % des patients sont victimes d'une erreur ou d'une discordance entre leurs traitements prescrits en ville et ceux prescrits à l'hôpital. Ces erreurs sont responsables d'événements indésirables médicamenteux graves dans 18 % à 59 % des cas.

### COMMENT FONCTIONNE MEDICATION SHIELD ?

Medication Shield procède en quatre étapes :

#### 1. Identification des médicaments

Medication Shield identifie les médicaments concernés en les codant en classe ATC (anatomique, thérapeutique et chimique).

#### 2. Détection des effets indésirables

Grâce aux algorithmes d'analyse des données textuelles, Medication Shield détecte les effets indésirables en les codant en terminologie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

#### 3. Analyse de la sévérité

Medication Shield analyse la sévérité des effets indésirables pour les prioriser et permettre une meilleure réactivité des équipes de pharmacovigilance.

#### 4. Détermination du caractère de l'effet indésirable

Medication Shield détermine, enfin, le caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable et de sa fréquence d'apparition selon la monographie du médicament.

### MEDICATION SHIELD : POUR QUI ET COMMENT EN PRATIQUE ?

L'utilisation de Medication Shield concerne deux types d'acteurs spécialisés dans le suivi de la pharmacovigilance :

- **Les instances publiques** françaises et internationales telles que l'ANSM en France, la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, le BFARM (*Federal Institute for Drug and Medical Devices*) en Allemagne ou encore la PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) au Japon. La technologie Medication Shield est actuellement déployée dans les CRPV français depuis le début de la campagne de vaccination COVID-19. Elle aide les équipes de pharmacovigilants à coder et prioriser les déclarations d'effets indésirables des vaccins et, plus largement, de tout médicament.
- **Les acteurs privés** : industries pharmaceutiques et, principalement, des intermédiaires tels que les CRO (*Contract Research Organizations*), spécialisés dans le suivi de la pharmacovigilance.

En pratique, Medication Shield s'intègre facilement aux logiciels tiers de gestion des effets indésirables. Cette solution permet à ses utilisateurs de bénéficier de la puissance de l'intelligence artificielle, tout en continuant d'utiliser leurs logiciels du quotidien. Cette technologie s'avère être un précieux gain de temps, car elle facilite la gestion des rapports sur les effets indésirables des médicaments et permet aux équipes de pharmacovigilance de se concentrer sur les cas les plus graves.

La technologie Medication Shield est distribuée via un contrat d'accès à la technologie et une mise sous contrat avec licence annuelle et facturation adaptée, en fonction des besoins de l'entreprise et du retour sur investissement attendu.



# Volet E-santé

Catégorie Grandes entreprises

## Healico®

Application gratuite, indépendante et sécurisée pour faciliter et améliorer la prise en charge des patients porteurs de plaies  
Urgo Medical

**Les plaies chroniques représentent un problème de santé qui a des conséquences dévastatrices pour les patients. Elles nécessitent une prise en charge globale, complexe et impliquant souvent un grand nombre de soignants pour assurer une cicatrisation rapide. Healico®, application gratuite et adaptée à tous les soignants, permet de faciliter et d'améliorer la prise en charge des plaies, grâce à trois fonctions majeures : suivi des plaies et des patients, communication et coordination de toute l'équipe de soins, et diffusion des bonnes pratiques de prises en charge.**

### CONTEXTE

Les plaies chroniques, souvent accompagnées de douleurs, de sécrétions d'exsudats et d'odeurs incommodantes, impactent très péjorativement la vie des patients. Elles s'accompagnent en effet de perte de sommeil et de mobilité, ainsi que d'un isolement social, pouvant entraîner des symptômes dépressifs. Non prises en charge à temps et/ou de façon adaptée, elles peuvent engendrer des complications parfois graves, jusqu'à engager le pronostic vital du patient. Pour exemple, les plaies du pied chez les patients diabétiques occasionnent, chaque année, près d'un million d'amputations dans le monde <sup>(1)</sup>, dont 10 000 par an rien qu'en France. Dans un registre similaire, on recense en France 400 000 patients atteints d'ulcères de jambe et 150 000 d'escarres selon l'Assurance maladie <sup>(2,3)</sup>, pathologies qui ont un coût estimé à près d'un milliard d'euros par an, uniquement pour les soins réalisés à domicile <sup>(3)</sup>.

### ALLER PLUS LOIN ET RELEVER LE DÉFI DE L'AMÉLIORATION DU PARCOURS DE SOINS

La prise en charge d'un patient porteur d'une plaie chronique est complexe et nécessite souvent de nombreux intervenants. Or, actuellement, plus de 90 % des soins de ces patients sont réalisés en ville par les infirmiers libéraux qui se retrouvent seuls, démunis, parfois sans formation suffisante face à ces pathologies chroniques.

L'amélioration de la prise en charge des patients passe évidemment par le choix d'un traitement local et étiologique adapté, mais doit aussi passer par une meilleure coordination de l'équipe de soins, une optimisation du parcours de soins,

par l'apport d'une expertise au lit du patient et par l'orientation du patient vers un clinicien expert, au bon moment et sans retard en cas de complications.

Face à ces constats et après l'expérimentation pilote d'un logiciel de gestion des plaies, lancée en Espagne par Urgo Medical, l'application Healico® a été développée. Healico® est gratuite, destinée à tous les soignants et a été conçue pour améliorer et faciliter la prise en charge des plaies.

### HEALICO®, UNE APPLICATION UNIQUE ET INNOVANTE NE NÉCESSITANT AUCUNE FORMATION

L'objectif d'Urgo Medical était de rendre l'application Healico® adaptée à l'usage et aux besoins des soignants, le tout sans besoin de formation préalable.

C'est pourquoi tous les arbitrages, au cours de la conception et du développement de l'application, ont été faits en faveur de la simplicité et de l'accessibilité.

Les besoins ont été définis grâce à des échanges avec une communauté de soignants experts et non-experts, ainsi qu'à plusieurs sessions d'observations de leur quotidien. Des maquettes ont été élaborées, testées et validées pour chacune des fonctionnalités par les soignants avant leur développement.

Actuellement disponible dans toutes les boutiques (stores) d'applications, l'application Healico® évolue en permanence, avec une mise à jour mensuelle, prenant en compte les retours des utilisateurs, afin de s'adapter au mieux à leur pratique quotidienne.



Healico® est une application qui apporte une innovation de rupture, tant dans les pratiques que dans le parcours de soins du patient, avec un impact sur quatre dimensions de la prise en charge des plaies :

- Révolution dans le quotidien du soignant par un dispositif de suivi des plaies du patient.
- Apport de l'expertise au pied du lit du patient et accès à cette expertise pour tous les soignants : évaluation clinique des plaies et choix du traitement le plus adapté, partage des connaissances et amplification des bonnes pratiques, diffusion des recommandations officielles de prise en charge des plaies.
- Décloisonnement ville/hôpital : suivi coordonné de l'évolution de la plaie du patient de son début à sa cicatrisation complète, avec mise en relation des soignants de ville avec les centres experts.
- Implication du patient dans sa cicatrisation en vue d'améliorer l'observance : les photos permettent au patient de comprendre les soins et protocoles mis en place, de mieux accepter et participer au processus de cicatrisation.

### UN BÉNÉFICE DÉMONTRÉ POUR LES PATIENTS : DES DÉLAIS DE CICATRISATION RACCOURCIS

Une étude observationnelle a inclus 187 patients, dont 103 avec un ulcère de jambe et 84 avec une plaie du pied diabétique. Une cicatrisation de la plaie a été documentée chez 117 d'entre eux. Pour les ulcères de jambe, les délais de cicatrisation ont été comparés à ceux observés dans l'étude SNIIRAM<sup>(3)</sup> : les délais moyen et médian de cicatrisation ont été respectivement de 210/95 jours et 81,9/68 jours pour l'étude SNIIRAM et pour l'étude Healico®, soit une réduction moyenne de, respectivement, 61 % et 28 % pour les délais moyen et médian.

Les délais moyen et médian de cicatrisation du pied diabétique ont été, respectivement, de 67,2 jours et 56 jours pour l'étude Healico®. Ils n'ont pu être comparés aux résultats de l'étude SNIIRAM, qui n'a pas évalué cette pathologie, mais il est à noter que ces délais de cicatrisation sont inférieurs à ceux observés pour les ulcères de jambe.

### DES BÉNÉFICES CERTAINS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Pour les experts de la plaie auxquels les soignants vont faire appel, Healico® permet une optimisation de leurs interventions, pour laquelle ils disposent d'un dossier patient complet avec un historique des soins réalisés, la possibilité de garder un suivi et de s'assurer de la poursuite des protocoles mis en place.

Pour les professionnels de santé non-experts, Healico® permet de regrouper toutes les informations sur les plaies au même endroit et de ne plus se retrouver seuls dans leur prise en charge.

Avec Healico®, enfin, la communication et la transmission entre les différents professionnels de santé deviennent plus fluides et s'accompagnent d'un gain de temps conséquent.

### Références

1. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*. 2015;6(1):37-53.
2. Allman RM. Pressure ulcer prevalence, incidence, risk factors, and impact. *Clin Geriatr Med*. 1997;13(3):421-36.
3. Assurance maladie. *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014 – Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004)* [en ligne]. [Consulté le 02/12/2021]. Disponible à l'adresse : [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2013-07\\_rapport-propositions-pour-2014\\_assurance-maladie\\_0.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2013-07_rapport-propositions-pour-2014_assurance-maladie_0.pdf)



# Volet Accompagnement du patient

## Association Baskets aux Pieds

**Le bien-être des patients hospitalisés est devenu une préoccupation majeure du corps médical, tant il contribue à l'amélioration du parcours de soins et conditionne, en partie, le pronostic de la maladie. Dans cette optique, l'association Baskets aux Pieds (BAP) intervient directement dans les services de cancérologie avec, pour objectif, de faire voyager virtuellement les patients au cœur de la nature.**

### LE CANCER EN FRANCE



2 500 touchés  
500 décès constatés

ENFANTS



380 000 touchés  
157 000 décès constatés

ADULTES

### CONTEXTE

Face à ces constatations épidémiologiques, BAP, dans une dynamique associative et parallèle aux soins, a imaginé un concept d'accompagnement solidaire, notamment dans les services de cancérologie, avec pour objectif de soulager les conditions d'hospitalisation des patients en les faisant voyager virtuellement au cœur de la nature.

Parallèlement, BAP accompagne les patients en soins palliatifs, pour essayer d'améliorer au mieux les conditions de fin de vie, en limitant les souffrances physiques et psychologiques, grâce à l'apaisement par l'image et le son.

Le concept BAP est respectueux des conditions d'hospitalisation ; il est non médicamenteux et bénéfique, d'après les médecins, en termes de réduction de la douleur, de stress et d'anxiété des patients, de diminution des temps de soins et de facilitation des gestes complexes des soignants.

BAP s'adresse prioritairement aux enfants hospitalisés en services d'onco-hématologie pédiatrique sur toute la France, mais peut intervenir bien au-delà des services de cancérologie et des enfants. Les demandes d'accompagnement, sur d'autres secteurs médicaux tels que les services de cardiologie, de dialyse, de psychiatrie ou d'orthopédie, sont régulières.

Les conditions d'utilisation des masques de réalité virtuelle (selon les règles de l'Organisation mondiale de la Santé sur l'utilisation des écrans par les enfants) permettent à BAP de proposer ses interventions à partir de l'âge de 5 ans.

### BASKETS AUX PIEDS : UN PROGRAMME D'ACCOMPAGNEMENT INNOVANT

BAP est la seule association à proposer, gratuitement, tant pour les patients que pour les soignants et les hôpitaux, des immersions virtuelles en milieu naturel à des patients hospitalisés. Sa logique n'est ni financière, ni lucrative.

Les interventions de BAP sont assurées à 100 % par des bénévoles, formés et accompagnés au moins au cours d'une semaine commune d'interventions. Ils sont 100 % responsables et 100 % autonomes dans leurs façons de procéder.

Développée à l'origine pour distraire les petits patients dans l'objectif de remédier à l'ennui et à l'isolement à l'hôpital, BAP s'est en fait révélée être un excellent outil dans la gestion de la douleur, pour lutter contre l'anxiété et le stress.

Les interventions auprès des patients sont aussi l'occasion d'échanger différemment avec les patients, enfants ou adultes, de leur faire contempler la beauté de la nature, les projeter dans le sport à travers ceux qui en sont les porte-parole, mais aussi de stimuler l'« après » en se projetant au-delà des murs de l'hôpital. Les images diffusées dans les masques sont récupérées en seconde vie après diffusion, auprès d'entreprises de production audiovisuelle et d'athlètes reconnus dans différentes disciplines sportives. BAP est d'ailleurs portée par une communauté très engagée de centaines de sportifs solidaires.



### **BASKETS AUX PIEDS EN PRATIQUE**

Tous les intervenants bénévoles viennent et repartent de l'hôpital avec leur valise de matériel. Aucun personnel soignant, déjà souvent confronté au manque de moyens et de temps, ne serait-ce que pour accomplir ses propres tâches, n'est sollicité. BAP agit aux côtés des équipes médicales afin d'aider à la réalisation des soins, tout en facilitant la prise de traitements et la gestion de la douleur.

Les interventions comprennent 10 à 30 minutes de voyage virtuel, suivies de 20 à 30 minutes d'échange et de partage avec le patient. Il s'agit, donc, non seulement de l'usage d'une technologie, mais aussi et surtout, de rencontres humaines basées sur la bienveillance.

Le contenu des masques fait l'objet d'un montage précis réalisé à partir du cahier des charges de BAP. Le travail de post-production terminé, les images sont compressées et téléchargées directement dans les masques de réalité virtuelle.

### **DES RÉSULTATS PROBANTS POUR LES PATIENTS ET LES ÉQUIPES MÉDICALES**

Les premiers résultats d'une étude chez des patients hospitalisés et en hôpital de jour (CHU de Saint-Denis de La Réunion) confirment que l'utilisation du masque lors de soins anxiogènes et douloureux apporte un meilleur confort de travail, un gain de temps, ainsi qu'une réduction considérable de la douleur et du stress pour le patient.

Après plus de trois ans d'utilisation dans les services de différents hôpitaux, les équipes médicales s'accordent à dire que BAP contribue au processus d'accompagnement et de soulagement des patients, leur offrant apaisement et bien-être, facteur majeur du bon déroulement du parcours de soins.

Bien au-delà de la technologie, les interventions de bénévoles de BAP sont de précieuses rencontres, faites de pédagogie et de bienveillance, qui permettent aux patients de s'exprimer. Pour preuve de son utilité, BAP est très attendue par les patients et les équipes médicales dans les hôpitaux où elle intervient régulièrement.

BAP est également très présente dans l'accompagnement vers la fin de vie : l'accompagnement et le soulagement sont, là encore, des axes majeurs d'interventions, mais spécialisées et dédiées à ces contextes.



## Volet E-santé

### Wikiboop®

Première application dédiée au parcours de soins des femmes atteintes d'un cancer du sein Roche (SAS)

**L'annonce d'un cancer du sein est le plus souvent suivie d'un état de sidération des patientes, qui nuit considérablement à l'intégration et à la compréhension des nombreuses informations données pendant cette période. L'application Wikiboop® permet, dans ce cadre, d'optimiser le parcours de soins des patientes atteintes de ce cancer, en répondant à leurs besoins, ainsi qu'à ceux des aidants et des professionnels de santé.**

En France, 58 000 nouveaux cas de cancer du sein sont recensés par an, exigeant une prise en charge longue et complexe pour les patientes et leurs aidants. L'annonce est d'une telle violence psychologique que les patientes témoignent d'un besoin d'accompagnement bienveillant et personnalisé.

Roche, impliqué de longue date dans le cancer du sein, notamment dans le parcours de soins des patientes, a développé, pour elles, l'application Wikiboop®.

### UN DÉVELOPPEMENT PAS À PAS POUR RÉPONDRE AUX BESOINS SPÉCIFIQUES DE CHAQUE PATIENTE

Pour identifier et comprendre les besoins et attentes des patientes, un questionnaire (14 questions plus un champ libre) a été soumis à des malades, des aidants et des professionnels de santé. Une analyse du vécu et du comportement à chaque étape du parcours a été ensuite pratiquée, puis complétée par l'étude des parcours réalisés des centres experts en cancérologie.

La première étape a consisté à construire un questionnaire pour personnaliser le parcours de soins et coller au plus près de ce que vit la patiente et de son histoire. Puis, des fiches informatives, répondant point par point aux différentes étapes du parcours, ont été mises au point afin d'avoir les informations les plus exhaustives sur chaque thématique. La caution scientifique de ces informations a été donnée par des sources validées telles que l'Institut national du cancer, les sociétés savantes, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé...

Un maillage a été réalisé, chaque fois que possible, avec des sites pertinents et les associations de patientes pouvant apporter une plus-value. Des outils interactifs (Zen cabine et Hair cabine) ont été développés et une foire aux questions proposée, dont les réponses sont sourcées et scientifiquement validées. Enfin, la version définitive est le résultat des tests préalables et de réajustements par des patientes, cadres de santé, infirmières, directrices de soins et gynécologues.

### UNE APPLICATION INNOVANTE, UNE RECHERCHE FLUIDE ET AISÉE

L'architecture de l'application a été définie en fonction des attentes exprimées et pour répondre à une suite logique dans le parcours de la patiente.

#### Le menu comporte cinq rubriques :

- **Paramètres**, pour personnaliser l'application (ambiance, géolocalisation, notifications...).
- **Mon compte**, pour une sauvegarde des données en cas de changement de mobile ou de tablette.
- **Mon espace**, qui comporte différents items indépendants du parcours de soins et des rendez-vous médicaux (espace bien-être, espace juridique...).
- **Mes ressources**, qui réunit différents outils (associations, FAQ, bibliothèque de fiches...).
- **Mon parcours**, qui comprend les éléments essentiels pour comprendre sa maladie et être acteur de sa prise en charge.

### Wikiboop®

apporte, pour la première fois, une approche complète et exhaustive, qui déploie l'ensemble des attentes, médicales, juridiques, bien-être, ainsi que des outils spécifiques, dont la patiente atteinte d'un cancer du sein a besoin, le tout en UN SEUL outil.

Wikiboop® est aussi un moyen pour améliorer l'adhésion au traitement par une meilleure compréhension de la maladie et de son environnement.



### **WIKIBOOP®, UN OUTIL AUSSI UTILE AUX AIDANTS ET AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

L'application Wikiboop® permet aux proches et aux aidants de comprendre la maladie pour mieux accompagner la patiente. Pour les professionnels de santé, auxquels le temps manque cruellement, Wikiboop® est une aide complémentaire sur laquelle ils peuvent s'appuyer en toute confiance.

### **WIKIBOOP®, UNE APPLICATION GRATUITE ET SÉCURISÉE**

Wikiboop® est une application gratuite disponible sur Apple Store, Google Play, iPad et tablettes.

La gestion des données est gérée par une charte de protection des données personnelles, qui stipule que toutes les informations sont stockées sur le propre terminal de la patiente et ce, de façon codée.

Toutes les données de satisfaction sont anonymisées dans le strict respect de la loi RGPD.

En aucun cas Roche n'accède ou n'exploite les données personnelles des patientes.



## Liste des membres du jury

### VOLETS MÉDICAMENT ET TRAVAUX DE RECHERCHE

- Pr Loïc Guillevin, président du jury
- Pr Jean-Hugues Trouvin, vice-président du jury
- Pr Francis Berembaum
- Dr Nadine Binart
- Pr François Bricaire
- Pr Jean Calop
- Pr Michel Desnos
- Pr Michel d'Incan
- Pr Bertrand Fontaine
- Pr Christian Gisselbrecht
- Pr Jean-Luc Harousseau
- Pr Jean-Sébastien Hulot
- Pr Dominique Le Guludec
- Pr Samuel Limat
- Pr Jean-Philippe Spano
- Dr Annick Tibi
- Pr Éric Vicaut

### VOLET DISPOSITIF MÉDICAL

- Mme Victorine Carré, présidente du jury
- Mme Marie-Josée Augé-Caumon
- Pr Jean Calop
- Pr Guy Frija
- M. François Haffner
- Mme Claire Oget-Gendre
- Mme Sylvette Laplanche
- M. Christian Seux
- M. Florent Surugue
- Dr Patrick Tilleul
- Pr Éric Vicaut

### VOLET ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT

- Mme Dominique Bayle, présidente du jury
- Mme Florence Ambrosino
- Dr Augustin d'Avout

- Mme Anne Buisson
- Dr Pierre Canouï
- Mme Marion Cavaye
- Mme Pascale Flamant
- Dr Étienne Pot

### VOLET E-SANTÉ

- Dr Didier Mennecier, président du jury
- Dr Alain Bérard
- Me Charles Casal
- M. Martial Fraysse
- M. David Gruson
- Pr Jean-Louis Koeck
- M. Stéphane Loze
- Mme Sophie Moret
- M. Alain Pujol
- M. William Rolland
- Dr Hélène Rossinot
- Mme Pascale Sauvage

### COMITÉ D'ORGANISATION

- Mme Julia Blanchet
- Mme Marion Filpa
- Mme Angélique Hatchuel
- Dr Sylvie Le Gac
- Mme Alexandra Mekhalfia
- Mme Sophie Moret
- Mme Leslie Nadotti
- Mme Maud Pilloud
- Mme Clara Tichet

Une opération  
produite et réalisée par

