Immunothérapie spécifique, cancers et qualité de vie

Faury Stéphane (1), Foucaud Jérôme (2)

(1) HACS (EA 4136), Université de Bordeaux
(2) Institut National du Cancer, INCa

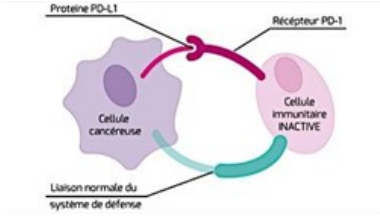
En 2013, la revue américaine *Science* classait l'immunothérapie parmi l'une des dix découvertes de l'année : elle pourrait constituer une véritable révolution dans le traitement des cancers dans les années à venir. L'offre des anticancéreux a été récemment bouleversée par l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments dits d'immunothérapie spécifique qui sont des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Ces nouveaux médicaments sont associés à de nombreux enjeux de recherche, d'identification des patients répondeurs, médicaux (bouleversement de certaines stratégies thérapeutiques en particulier dans le traitement des mélanomes), économiques et réglementaires. Face à la révolution qui semble se profiler avec le développement rapide de l'immunothérapie spécifique, nous devons nous questionner sur l'accompagnement et le soutien que peuvent proposer les sciences humaines et sociales dans le développement de cette innovation. Ce chapitre propose une synthèse des études visant à investiguer l'impact de ces traitements sur la qualité de vie et une lecture critique de ces dernières.

1 Cancers et traitements

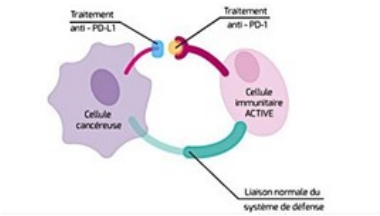
Problème de santé publique majeur, le cancer affecte tous les pays, la France n'en est pas épargnée : près de 400.000 personnes reçoivent un diagnostic de cancer chaque année (INCa, 2017). Ces chiffres ont doublé depuis 30 ans. Première cause de mortalité prématurée, il est également responsable de plus de 150.000 décès par an (INCa, 2017). Néanmoins, le risque de décès par cancer a diminué notamment grâce aux développements des programmes de dépistage précoce et aux progrès thérapeutiques. En effet, le cancer, qui se caractérise par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales, peut être traité par un ou une combinaison de plusieurs traite-

ments comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées ou plus récemment, l'immunothérapie.

L'immunothérapie non-spécifique s'est développée, dans les années 90, avec l'objectif de stimuler le système immunitaire de manière générale avec, par exemple, l'injection de cytokine. Puis dans les années 2000, les équipes médicales se sont orientées vers la mise au point de vaccins contre le cancer dans le but de le prévenir (vaccin préventif – vaccin contre le cancer du col de l'utérus) ou de le traiter (vaccin thérapeutique). Actuellement, l'immunothérapie spécifique est en plein essor et a pour objectif de « restaurer » l'efficacité du système immunitaire, en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, pour lui permettre de détruire les cellules cancéreuses. Elle s'appuie sur les anticorps monoclonaux et notamment, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire qui, même si d'autres approches sont en cours de développement, sont les plus couramment utilisés. Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire en inactivant les lymphocytes T (catégorie de leucocytes responsable de la réponse immunitaire cellulaire spécifique) afin d'éviter d'être « attaquées » et éliminées. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-CTLA-4 et anti-PD-1) [1] ont pour rôle de bloquer les points de contrôle et de réactiver le système immunitaire qui peut alors lutter, plus efficacement, contre les cellules tumorales (voir Figure 1).



La liaison de la protéine PD-L1 (présente sur la cellule cancéreuse) au récepteur PD-1 (présent sur les lymphocytes T – cellule immunitaire) entraîne l'inactivation de la cellule immunitaire.



En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation de la cellule immunitaire (lymphocytes T) est levée. Elle est alors en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.

Figure 1. Exemples des traitements anti-PD-1/PD-L1 [2]

Plusieurs inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont maintenant disponibles en France pour le traitement des mélanomes, de certains cancers du poumon, du rein, de la vessie ainsi que les rechutes de leucémies lymphoblastiques B par exemple. L'immunothérapie, tout comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie, etc., proposée dans la prise en soin du cancer a des effets secondaires qui varient suivant les traitements, l'âge et le sexe de la personne atteinte d'un cancer. L'immunothérapie spécifique est

1. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated 4 ; Programmed Death 1.
2. Source Figure 1 : https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

accompagnée d'évènements indésirables spécifiques (Brahmer *et al.*, 2012) nommés effets indésirables d'origine immunologique (EII) comme les toxicités cutanées, hépatiques, endocriniennes, gastro intestinales, rénales et pulmonaires (Abdel-Rahman, ElHalawani, & Fouad, 2015a, 2015b, 2015c ; Abdel-Rahman, ElHalawani, & Fouad, 2016 ; Westin *et al.*, 2014).

Le délai moyen d'apparition varie selon les EII, certains survenant jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Les effets indésirables sont le plus souvent modérés et transitoires avec un retentissement plus ou moins marqué sur la qualité de vie.

2 Qualité de vie et cancérologie

La qualité de vie a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes* ». Elle joue un rôle, de plus en plus, important dans les essais cliniques au sein desquels elle est souvent évaluée notamment parce qu'elle permet de quantifier la façon dont le patient se sent ou fonctionne (Bottomley *et al.*, 2016) ; constitue un élément essentiel dans l'évaluation économique des médicaments (Hatswell, Pennington, Pericleous, Rowen, Lebmeier, & Lee, 2014) ; a une place croissante et importante dans la prise de décision en oncologie et le choix du traitement (Long *et al.*, 2016) ; fournit une compréhension holistique de l'expérience du patient et de l'efficacité du traitement (Bottomley *et al.*, 2016, Long *et al.*, 2016). Dans le cadre du traitement par immunothérapies spécifiques, l'association entre la qualité de vie et les évènements indésirables n'a pas été bien établie (Atkinson *et al.*, 2016). Cependant, certains EII peuvent être conséquents et affecter considérablement la vie quotidienne des patients (Ghislain *et al.*, 2016).

En résumé, le système immunitaire joue un rôle essentiel dans le contrôle et l'éradication du cancer. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont amélioré les perspectives pour le traitement de diverses tumeurs malignes (Postow, Callahan, & Wolchok, 2015), parmi eux les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1, mais sont associés à des toxicités importantes qui peuvent entraîner une altération de la qualité de vie, même lorsque qu'une évolution positive de la maladie est observée. Depuis que le modèle se tourne vers les soins centrés sur la personne, il est primordial de comprendre comment de nouvelles thérapies, qui prolongent la survie, affectent la qualité de vie et ce de d'autant plus, que maximiser la qualité de vie des personnes atteintes de cancer est de plus en plus reconnu comme un objectif thérapeutique majeur (Licitra, Mesía, & Keilholz, 2016). Étant donné son importance tant dans la prise de décision du traitement que dans l'évaluation économique des traitements, il est nécessaire de disposer d'une vue complète, critique et fondée sur l'impact de ces nouveaux traitements sur la qualité de vie.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

3 Impact de l'immunothérapie sur la qualité de vie : états des lieux et limites

Nous avons mené une revue de la littérature qui nous a permis de remonter plus de 10 000 documents, mais peu concernent les questions de sciences humaines et sociales. Les rares publications identifiées portent principalement sur l'impact de ces thérapies sur les variables psycho-sociales que sont la qualité de vie et le sentiment de fatigue et dans une moindre mesure sur l'impact social et économique de ces médicaments. Nous nous sommes plus spécifiquement centrés sur la qualité de vie. Le Tableau 1 résume les critères de sélection des études sur lesquelles nous avons appuyé notre analyse.

Tableau 1 : Critères de sélection des études

Design	Étude randomisée-contrôlée
Population	Adultes atteints d'un cancer (>18 ans)
Intervention	Patients traités par inhibiteur de point de contrôle immunitaire
Comparaison	Groupes de traitement (standard ou placebo *versus* inhibiteur de point de contrôle immunitaire)
Outcomes	Critère de jugement principal : qualité de vie Critères de jugements secondaires : vécu psycho-social

Dans le cadre de cette revue de la littérature, seulement 14 études [3] répondaient aux critères d'inclusion portant sur 10 essais. Le faible nombre d'études peut s'expliquer par la nouveauté de ces médicaments et leur récente mise sur le marché (2011 pour la plus ancienne). Toutes les études sont financées par l'industrie. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement dans le domaine des Sciences Humaines et Sociales. En accord avec les conclusions de la revue de la littérature menée par Dunn, Watson, Aitken et Hyde (2017), aucune des quatorze études randomisées-contrôlées n'a inclus une mesure psycho-sociale à l'exception de la qualité de vie.

Il est tout d'abord important de noter que la plupart des études cliniques abordant les aspects de qualité de vie ne sont pas spécifiquement vouées à cet objectif. En effet, l'évaluation de la qualité de vie chez des patients sous immunothérapies spécifiques est la plupart du temps un critère de jugement secondaire voire exploratoire des études cliniques. En effet, ces essais ont pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces nouveaux médicaments. Les résultats de ces essais nous montrent que les scores de qualité de vie sont maintenus voire améliorés comparativement aux traitements standards ou placebo. Mais, certains éléments, que vous allons détailler par la suite, font qu'il est difficile de conclure sur la base de ces résultats.

3.1 Des études en open label

Le premier élément que nous pouvons citer concerne la qualité des études, un point important est à soulever : la moitié des essais ont été réalisés en étude dite ouverte (*open label*). Rappelons que dans ce type d'étude le médecin, le patient ainsi que l'évaluateur connaissent la nature du traitement administré au patient ce qui peut constituer un risque de biais majeur et ce à différents égards. En effet, nous savons

3. Pour alléger le document, les références de ces 14 études sont indiquées après la partie référence.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

que le comportement humain est influencé par ce que nous savons ou croyons comme cela a pu être démontré avec l'effet de halo. L'effet de halo [4] est la tendance à rendre plus positives (et inversement négatives) certaines caractéristiques d'une personne, d'un groupe, d'une marque etc. même si on ne les connaît pas ou bien, sans vérification, à partir d'une de ses caractéristiques que l'on avait jugée préalablement positive (ou négative). Dans notre système de représentation, la perception d'une chose est influencée par l'opinion que l'on a initialement pour son environnement ou pour l'une de ses caractéristiques. Il s'agit d'un biais cognitif. Par exemple, dans notre cas, un patient peut se représenter l'immunothérapie comme ayant plus d'effets secondaires que la chimiothérapie et par conséquent, elle affectera plus sa qualité de vie ou inversement. Le fait de connaître le traitement que l'on reçoit peut donc constituer un biais.

Dans la recherche, l'anticipation peut venir biaiser les résultats c'est pourquoi les études en double aveugle sont utilisées. Dans ce type d'étude le patient, les personnes impliquées dans sa prise en soin (afin de limiter les biais possibles dans la gestion des patients en fonction du traitement assigné) ainsi que l'évaluateur (afin d'éviter les biais possibles dans l'évaluation, dans la prise de décision de retirer ou non un patient de l'étude, l'ajustement de la dose d'un médicament facilement influencés par la connaissance du traitement assigné au patient) ne connaissent pas le traitement assigné au patient. Ceci limite le risque de biais dû à la connaissance du traitement et ce notamment lorsque le critère de jugement est subjectif comme la qualité de vie (Day & Altman, 2000). Tout d'abord la randomisation, il faut s'assurer qu'elle soit imprévisible en favorisant par exemple la randomisation dite à distance ou centralisée (souvent par *Interactive Voice Response System*) comme c'est le cas pour la majorité des essais en étude ouverte inclus dans cette revue de la littérature. Cela permet de garantir que le traitement alloué (dont on connaît alors la nature) n'influence pas l'inclusion ou la non inclusion du patient dans l'étude. Sans cela, il est possible de favoriser l'attribution d'un des traitements en fonction des caractéristiques des patients (par exemple en fonction de la gravité et du stade du cancer) et d'introduire un biais de sélection. Ensuite, concernant le critère de jugement, ici la qualité de vie, il est souhaitable que ce dernier soit le moins possible sujet à interprétation. Il est alors préférable d'opter pour un critère objectif (comme le taux de cholestérol, la mortalité, etc.), pour une évaluation systématique de tous les patients à un même temps de mesure, et pour que l'évaluation soit réalisée en aveugle du traitement (comme c'est le cas dans les études PROBE (*Prospective Randomized Open trial with a Blind Evaluation*) (Laporte, Merah, & Bertoletti, 2012). Parfois même si l'étude est ouverte, l'évaluation quant à elle est réalisée en aveugle ce qui vient limiter le risque de biais (Day & Altman, 2000). Les conditions de passation des questionnaires étant très peu décrites dans les études (c'est-à-dire s'agit-il d'une auto ou hétéroévaluation, en présence ou non d'un évaluateur, etc.), il nous est compliqué de déterminer si le fait que l'étude soit de type ouverte ait pu influencer les réponses aux questionnaires.

Néanmoins, malgré les précautions persistera toujours dans les études ouvertes le risque de biais. Par exemple, les études qui n'ont pas utilisé les recommandations

4. Il a été mis en évidence par E. Thorndike en 1920 et démontré par S.E Asch en 1946.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

appropriées d'aveuglement présentent des effets de traitement plus importants que les études en aveugle (Schulz, Chalmers, Hayes, & Altman, 1995).

3.2 Outils et seuils utilisés

Le deuxième élément majeur repose sur les outils utilisés pour mesurer la qualité de vie. En effet, trois questionnaires principaux ont été utilisés pour évaluer la qualité de vie (QLQC30, EQ-5D, FKSI-DRS) ainsi que deux modules complémentaires en fonction des localisations. Ces outils, tout comme les seuils cliniques utilisés, n'ont pas fait l'objet d'une validation spécifique en immunothérapie qui induit, pourtant, des effets secondaires caractéristiques (nommés EII). Le traitement par immunothérapie spécifique entraîne des EII qui ne sont pas pris en compte dans les questionnaires utilisés. Prenons l'exemple de l'étude de Coens *et al.* (2017), d'un point de vue statistique les moyennes des scores de santé globale du bras placebo pendant le traitement (M = 77.32, SD = 17.36) et après (M = 76.48, SD = 17.52) sont statistiquement plus élevées (respectivement, p =.00011 et p =.00067) que celles du bras traitement par immunothérapie spécifique (respectivement, M = 72.96, SD = 17.82 et M = 72.32, SD = 18.60). Nous sommes donc tentés de conclure que le traitement par immunothérapie spécifique a un effet négatif sur la qualité de vie. Mais les auteurs nuancent cette interprétation en mentionnant que d'un point de vue clinique ces différences ne sont pas significatives car inférieures au seuil fixé de 10 points (77.32 – 72.96 = 4.36 et 76.48 – 72.32 = 4.16) et concluent donc que le traitement par immunothérapie n'entraîne pas d'altération de la qualité de vie. Il nous semble que dans la mesure où ces seuils n'ont pas été testés auprès de patients traités par immunothérapie, ces résultats sont à prendre avec précautions.

Nous pouvons également soulever d'autres limites qui pourraient venir nuancer les résultats obtenus par ces études. Dans les essais, bien souvent le taux de complétion diminue considérablement durant l'étude et ce pour différentes raisons comme la mort du participant, la survenue d'évènements indésirables ou la progression de la maladie. Ainsi d'une part, il nous semble que seuls les participants qui vivent le mieux ces traitements complètent les questionnaires excluant ainsi les patients qui, du fait d'EII trop importants par exemple, seraient exclus de l'étude. Nous savons, par exemple, que la progression de la maladie a un effet sur la qualité de vie (Schadendorf *et al.*, 2016) et dans la plupart des études, les participants en raison de la progression de la maladie sont exclus de l'essai. D'autre part, à certains temps de mesures, les résultats, du fait du faible taux de complétion, doivent être interprétés avec nuances comme c'est le cas dans l'étude de Schadendorf *et al.* (2016). Le faible taux de complétion empêche parfois également les essais d'exploiter les résultats obtenus après un certain laps de temps. Or nous savons que certains EII peuvent survenir plusieurs mois après la fin du traitement, EII pouvant alors affecter la qualité de vie.

4 Conclusion

La qualité de vie a une place importante dans différents domaines comme les modèles économiques des médicaments, la prise de décision en oncologie et dans le choix du traitement, la compréhension de l'expérience du patient et l'efficacité des traitements.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

La qualité de vie a donc besoin d'être considérée dans les études en immunothérapie parallèlement à la sécurité et l'efficacité de ces nouveaux traitements. Peu d'études ont reporté les effets des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sur la qualité de vie. Du fait que la majorité des essais soit en open label et que les questionnaires ainsi que les seuils utilisés ne sont pas validés auprès de personnes traitées par immunothérapie spécifique, nous voudrions faire preuve de prudence quant à l'interprétation de ces données de qualité de vie. De plus, aucune étude n'a inclus de mesures psycho-sociales ce qui est assez préoccupant. Il semble également qu'aucun essai randomisé-contrôlé ne porte sur l'impact d'une intervention psycho-sociale proposée aux patients traités par ces nouveaux médicaments (Dunn *et al.*, 2017). Il paraît donc nécessaire d'accroître la sensibilisation et la connaissance de ces traitements sur le bien-être psychologique et social de ces patients afin de pouvoir répondre aux mieux à leur besoin (centré sur la personne) pendant mais aussi, si possible, plusieurs mois voire années après le traitement.

5 Implications pratiques

L'importance de la qualité de vie n'est plus à démontrer. Il nous paraît donc nécessaire que les sciences humaines et sociales se saisissent de ces premiers travaux pour développer un outil spécifique permettant de mesurer la qualité de vie des personnes traitées par immunothérapie. Afin de permettre l'utilisation de cet outil dans des essais internationaux, il sera nécessaire, une fois développé, de le valider en plusieurs langues. L'une des premières étapes dans la construction de cet outil est de mener des entretiens semi-directifs auprès de personnes traitées par immunothérapie comme cela a été fait dans l'étude de Shuk *et al.* (2017).

Références

Abdel-Rahman, O., ElHalawani, H., & Fouad, M. (2015a). Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors : a meta-analysis. *Future Oncology*, *11*, 2471-2484.

Abdel-Rahman, O., ElHalawani, H., & Fouad, M. (2015b). Risk of elevated transaminases in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors : a meta-analysis. *Expert Opinion of Drug Safety*, *14*, 1507-1518.

Abdel-Rahman, O., ElHalawani, H., & Fouad, M. (2015c). Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors ; a meta-analysis. *Immunotherapy*, *7*, 1213-1227.

Abdel-Rahman, O., ElHalawani, H., & Fouad M. (2016). Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors : a meta-analysis. *Future Oncology*, *12*, 413-425.

Atkinson, T. M., Ryan, S. J., Bennett, A. V., Stover, A. M., Saracino, R. M., Rogak, L.J., ... & Basch, E. (2016). The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO) : a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, *24*(8), 3669-3676.

Bottomley, A., Pe, M., Sloan, J., Basch, E., Bonnetain, F., Calvert, M., ... & Dueck, A. C. (2016). Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials : a start in setting international standards. *The Lancet Oncology*, *17*(11), e510-e514.

Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., Hwu, W. J., Topalian, S. L., Hwu, P., ... & Pitot, H. C. (2012). Safety and activity of anti–PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*, *366*(26), 2455-2465.

Coens, C., Suciu, S., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D., ... & Richards, J. M. (2017). Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab *versus* placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071) : secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(3), 393-403.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

Day, S. J., & Altman, D. G. (2000). Blinding in clinical trials and other studies. *Education and Debate*, *321*, 504.

Dunn, J., Watson, M., Aitken, J., Hyde, M. K. (2017). Systematic review of psychosocial outcomes for patients with advanced melanoma. *Psycho-Oncology*, *26*, 1722-1731.

Ghislain, I., Zikos, E., Coens, C., Quinten, C., Balta, V., Tryfonidis, K., ... & Cardoso, F. (2016). Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer : methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*, *17*(7), e294-e304.

Hatswell, A. J., Pennington, B., Pericleous, L., Rowen, D., Lebmeier, M., & Lee, D. (2014). Patient reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and Quality of Life Outcomes*, *12*, 140.

Institut National du Cancer [INCa] (2017). *Les cancers en France*. Paris : INCA, Collection Les Données.

Laporte, S., Merah, A., & Bertoletti, L. (2012). Quelle acceptabilité méthodologique pour les études ouvertes ? *Méthodologie*, *18*, 30-35.

Licitra, L., Mesía, R., & Keilholz, U. (2016). Individualized quality of life as a measure to guide treatment choices in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology*, *52*, 18–23.

Long, G. V., Atkinson, V., Ascierto, P. A., Robert, C., Hassel, J.C., Rutkowski, P., ... & Dastani, H.B. (2016). Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma : results from the phase III CheckMate 066 study. *Annals of Oncology*, *27*(10), 1940-1946.

Schadendorf, D., Dummer, R., Hauschild, A., Robert, C., Hamid, O., Daud, A., ... & Schachter, J. (2016). Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab *versus* chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *European Journal of Cancer*, *67*, 46-54.

Schulz, K. F., Chalmers, I., Hayes, R. J., Altman, D. G. (1995). Empirical evidence of bias Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled Trials. *JAMA*, *273*, 408-412.

Shuk, E., Shoushtari, A. N., Luke, J., Postow, M.A., Callahan, M., Harding, J.J., ... & Gold, G. (2017). Patient perspectives on ipilimumab across the melanoma treatment trajectory. *Supportive Care in Cancer*, *25*(7), 2155-2167.

Postow, M. A., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, *33*, 1974–1982.

Westin, J. R., Chu, F., Zhang, M., Fayad, L. E., Kwak, L. W., Fowler, N., ... & Feng, L. (2014). Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma : a single group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *15*(1), 69-77.

Références des 14 études incluses dans la revue de la littérature

Brahmer, J.R., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., ... & O'Brien, M. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab *versus* chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024) : a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(12), 1600-1609.

Cella, D., Grünwald, V., Nathan, P., Doan, J., Dastani, H., Taylor, F., ... & Berghorn, E. (2016). Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab *versus* everolimus in CheckMate 025 : a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *17*(7), 994-1003.

Coens, C., Suciu, S., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D., ... & Richards, J. M. (2017). Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab *versus* placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071) : secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(3), 393-403.

Ferris, R. L., Blumenschein Jr, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., ... & Worden, F. (2016). Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, *375*(19), 1856-1867.

Harrington, K. J., Ferris, R. L., Blumenschein Jr, G., Colevas, A. D., Fayette, J., Licitra, L., ... & Saba, N. F. (2017). Nivolumab *versus* standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141) : health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(8), 1104-1115.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744

Long, G. V., Atkinson, V., Ascierto, P. A., Robert, C., Hassel, J. C., Rutkowski, P., ... & Dastani, H. B. (2016). Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma : results from the phase III CheckMate 066 study. *Annals of Oncology*, *27*(10), 1940-1946.

Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., ... & Castellano, D. (2015). Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *373*(19), 1803-1813.

Petrella, T. M., Robert, C., Richtig, E., Miller Jr, W. H., Masucci, G. V., Walpole, E., ... & Zhou, W. (2017). Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab *versus* ipilimumab in patients with advanced melanoma. *European Journal of Cancer*, *86*, 115-124.

Revicki, D. A., van den Eertwegh, A. J., Lorigan, P., Lebbe, C., Linette, G., Ottensmeier, C. H., ... & Kotapati, S. (2012). Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health and Quality of Life Outcomes*, *10*(1), 66.

Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., Schadendorf, D., Hamid, O., Robert, C., ... & Cranmer, L. D. (2015). Pembrolizumab *versus* investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002) : a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *16*(8), 908-918.

Schadendorf, D., Dummer, R., Hauschild, A., Robert, C., Hamid, O., Daud, A., ... & Schachter, J. (2016). Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab *versus* chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *European Journal of Cancer*, *67*, 46-54.

Schadendorf, D., Larkin, J., Wolchok, J., Hodi, F. S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., ... & Wagstaff, J. (2017). Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *European Journal of Cancer*, *82*, 80-91.

Tomita, Y., Fukasawa, S., Shinohara, N., Kitamura, H., Oya, M., Eto, M., ... & Motzer, R. J. (2017). Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma : Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *47*(7), 639-646.

Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., Gogas, H. J., Arance, A. M., Cowey, C. L., ... & Grob, J. J. (2017). Adjuvant nivolumab *versus* ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*, *377*(19), 1824-1835.

Published in : Muller L. ; Laguette V. ; Dany L. (dir.) (2020), *Pratiques et interventions en psychologie de la santé*, Editions des archives contemporaines, Coll. «Psychologie du social», ISBN : 9782813003744, doi : https ://doi.org/10.17184/eac.9782813003744