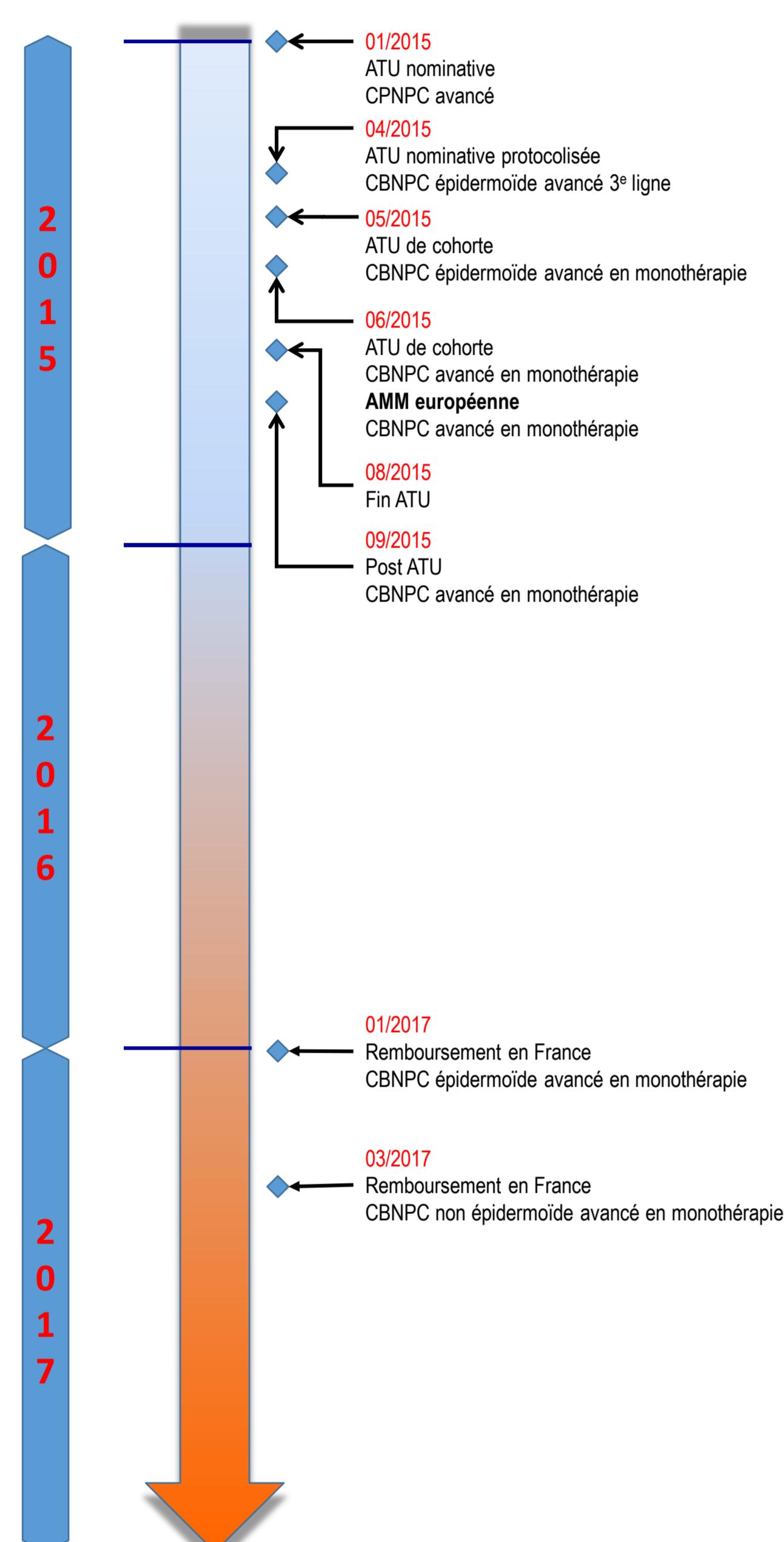


Utilisation de nivolumab dans le traitement du cancer du poumon avancé ou métastatique en France pendant les périodes d'ATU et post-ATU : suivi à partir des données hospitalières du PMSI

Introduction

- Nivolumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur *PD-1* (programmed death -1) dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique ayant progressé après une chimiothérapie antérieure.
- Le cancer bronchique est classé 4^{ème} en Europe en terme d'incidence et 1^{er} en terme de décès lié au cancer (1). En France, en 2017, on estime à 49 109 le nombre de nouveaux cas de cancer bronchique et à 30 991 le nombre de morts liés au cancer bronchique (2). La prise en charge de ces patients atteints de cancer bronchique représente un fardeau important pour le système de santé (3).
- Selon de récentes études descriptives conduites avec le nivolumab, 70 % des patients atteints de cancer bronchique étaient des hommes avec un âge médian de 64,2 ans (min-max : 19,9 – 88,2 ans) (4). Ces données ont été ultérieurement confirmées par une étude observationnelle conduite en France dans laquelle 70 % des patients atteints étaient des hommes et 84,4 % étaient âgés de moins de 75 ans (5).
- Nivolumab a été mis à disposition en France dans cette indication à partir de janvier 2015 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et de cohorte, puis lors d'une période dite « post-ATU » à partir de son AMM européenne jusqu'à son remboursement fin décembre 2016.



Objectifs

- Décrire les patients traités par nivolumab en termes de profil démographique, de comorbidités et de traitements antérieurs.
- Décrire les modalités de traitement par nivolumab (dose, durée de traitement et présence d'une chimiothérapie ultérieure).

Méthodes

Source de données

- Base de données hospitalières nationales du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI-MCO et PMSI-FichComp).

Critères d'inclusion

- Traitements par nivolumab entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016;
- Diagnostic de cancer bronchique (code CIM-10 : C34).

Données recueillies

- L'âge, le sexe, la commune de résidence;
- Les comorbidités suivantes : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'insuffisance rénale et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO);
- Les traitements antérieurs des CBNPC de type non épidermoïde (combinaison à base de pemetrexed et/ou de bevacizumab);
- Le type d'établissement initiant nivolumab;
- Le temps écoulé entre le diagnostic et l'initiation de nivolumab;
- La dose et la durée de traitement par nivolumab;
- La prise d'une chimiothérapie après nivolumab.

Analyse statistique

- Présentation principalement descriptive;
- Réalisation de courbes de cumul de nouveaux patients (sans prise en compte des censures)
- Evolution de l'âge à l'initiation et du type d'établissement initiateur en fonction du temps (semestres depuis l'ATU)
- Comparaison des caractéristiques des patients traités par nivolumab en fonction de l'année de traitement (2015 vs. 2016; test de χ^2 ou test t de Student)

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 10 621 patients ont reçu nivolumab (3102 patients initiés en 2015 et 7 519 patients initiés en 2016) parmi lesquels 4 779 présentaient un CBNPC de type épidermoïde (1377 patients en 2015 et 3402 en 2016). Le nombre cumulé de patients traités par nivolumab selon l'histologie du CBNPC est présenté en Figure 1. Les caractéristiques des patients et des traitements sont présentées dans les Tableau 1 et 2 respectivement. 71 % des patients étaient des hommes, l'âge moyen des patients était de 64 ans et 27 % des patients avaient au moins 70 ans. La proportion des patients de sexe masculin et celle des patients âgés de 70 ans ou plus étaient significativement plus élevées chez les patients présentant un CBNPC de type épidermoïde par rapport à ceux présentant un CBNPC de type non-épidermoïde (respectivement, 79 % vs. 64 % et 36 % vs. 20 %). Par ailleurs, les patients présentant un CBNPC de type épidermoïde avaient davantage de comorbidités.

Le délai médian entre le diagnostic hospitalier de cancer bronchique et l'initiation de nivolumab était de 12,6 mois, avec un traitement plus précoce des patients CBNPC de type épidermoïde (10,6 mois vs. 14,3 mois, $p < 0,001$). Le nombre moyen de séances de chimiothérapie post métastatique avant l'initiation de nivolumab était de 11,9 séances (8,7 séances chez les patients présentant un CBNPC de type épidermoïde et 14 séances chez ceux présentant un CBNPC de type non-épidermoïde). La dose moyenne de nivolumab reçue était de 212 mg \pm 57, et le temps médian passé sous traitement était de 3,9 mois sans différence selon l'histologie du CBNPC. Aucune différence selon l'histologie du CBNPC n'a été observée quant à la proportion de patients ayant arrêté le traitement au cours du suivi (CBNPC de type épidermoïde : 59 % versus CBNPC de type non-épidermoïde : 57 %). Au total, 44 % ($n = 2 730$) des patients ont eu recours à une chimiothérapie après l'arrêt de nivolumab ; cette proportion était supérieure chez les patients présentant un CBNPC de type non-épidermoïde (46 %) comparée à celle des patients présentant un CBNPC de type épidermoïde (42 %) ($p < 0,001$).

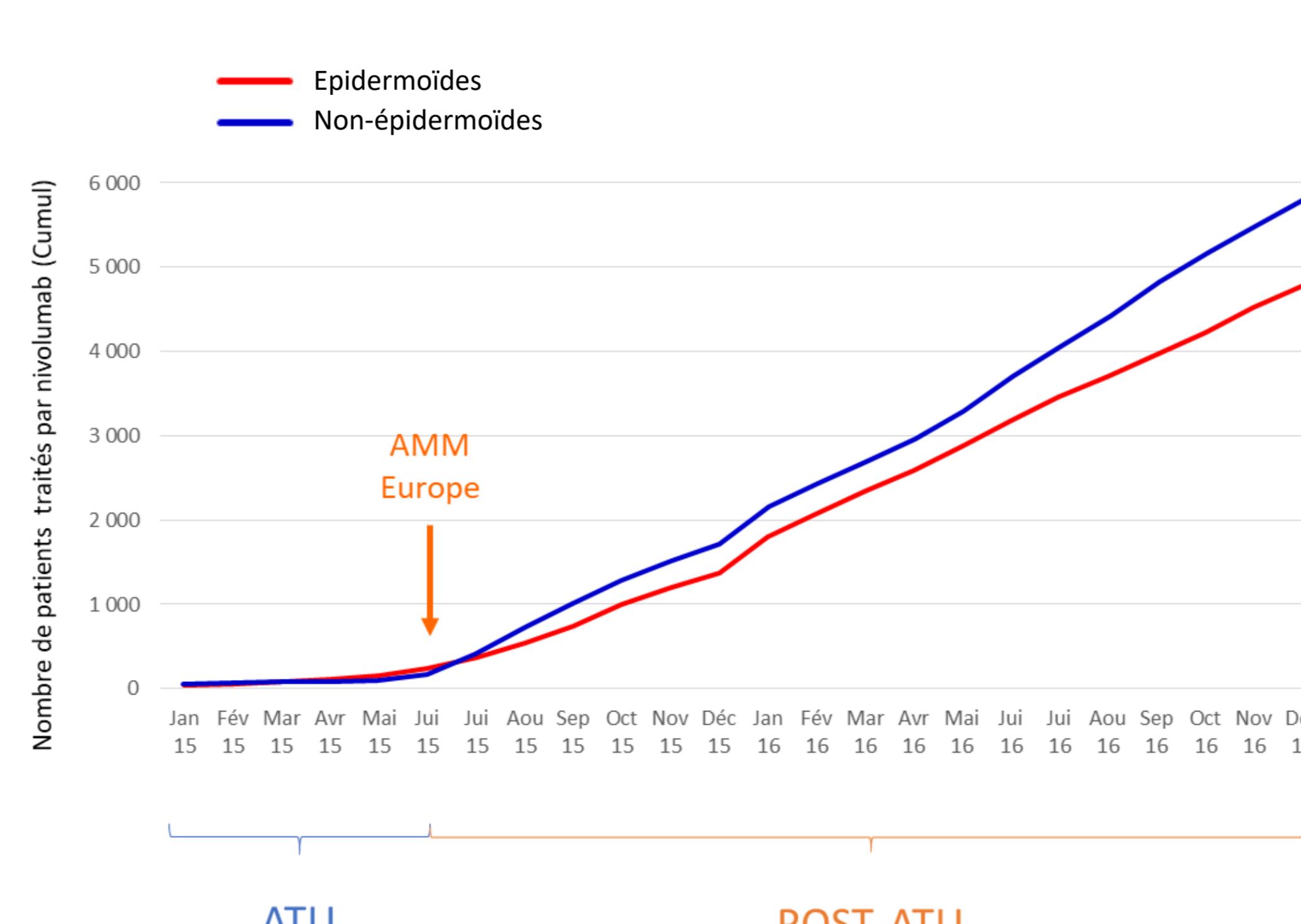
Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Total 2015-2016 N = 10 621	Epidermoïdes N = 4 779	Non - épidermoïdes N = 5 842	P-value (Epid. vs. Non-épid.)
Genre				
Homme	7 523 (71 %)	3 765 (79 %)	3 758 (64 %)	< 0,001
Femme	3 098 (29 %)	1 014 (21 %)	2 084 (36 %)	
Age				
Moyenne (\pm Ecart-type)	63,8 ans	65,9 ans	62,0 ans	< 0,001
Plus de 70 ans	2 901 (27 %)	1 704 (36 %)	1 197 (20 %)	< 0,001
Plus de 80 ans	523 (5 %)	384 (8 %)	139 (2 %)	< 0,001
Comorbidités				
HTA	2 077 (20 %)	1 127 (24 %)	950 (16 %)	
BPCO	1 204 (11 %)	750 (16 %)	454 (8 %)	
Diabète	973 (9 %)	579 (12 %)	394 (7 %)	< 0,001
Insuffisance rénale	515 (5 %)	259 (5 %)	256 (4 %)	

Tableau 2. Caractéristiques des traitements

	Total 2015-2016 N = 10 621	Epidermoïdes N = 4 779	Non - épidermoïdes N = 5 842	P-value (Epid. vs. Non-épid.)
Délai médian entre le diagnostic hospitalier et l'initiation de nivolumab	12,6 mois	10,6 mois	14,3 mois	< 0,001
Délai médian entre la première ligne de chimiothérapie et l'initiation de nivolumab	8,4 mois (11,9 séances)	6,1 mois (8,7 séances)	10,5 mois (14,0 séances)	< 0,001 (< 0,001)
Durée du traitement avec nivolumab				
Moyenne (\pm EC)	6,6 mois \pm 2,5 j	6,3 mois \pm 3,4 j	6,8 mois \pm 3,7 j	NS
Médiane	3,9 mois	3,9 mois	3,7 mois	
Dose moyenne de nivolumab par séance	212 mg \pm 57,5	216 mg \pm 59,6	209 mg \pm 55,5	< 0,001
Patients ayant arrêté le traitement au cours du suivi	6 188 (58 %)	2 833 (59 %)	3 355 (57 %)	NS
Patients ayant reçu une chimiothérapie après l'arrêt de nivolumab	2 730 (44 %)	1 183 (42 %)	1 547 (46 %)	< 0,001

Figure 1. Incidence cumulée chez les patients traités par nivolumab selon l'histologie du CBNPC



16 Juin 2015 : Autorisation de mise sur le marché européen du nivolumab

Initiation des patients au cours de la période d'ATU et de post-ATU

La proportion de patients initiés avec nivolumab et âgés de 70 ans ou plus a eu tendance à augmenter au cours des 2 ans (+ 8 points) entre le 1^{er} et le 4^{ème} semestre (Figure 2A).

En parallèle, la proportion de patients initiés par nivolumab en CHU est passée de 49 % au 1^{er} semestre à 23 % au 4^{ème} semestre, au profit des CLCC et établissements privés (Figure 2B).

Figure 2A. En fonction de l'âge

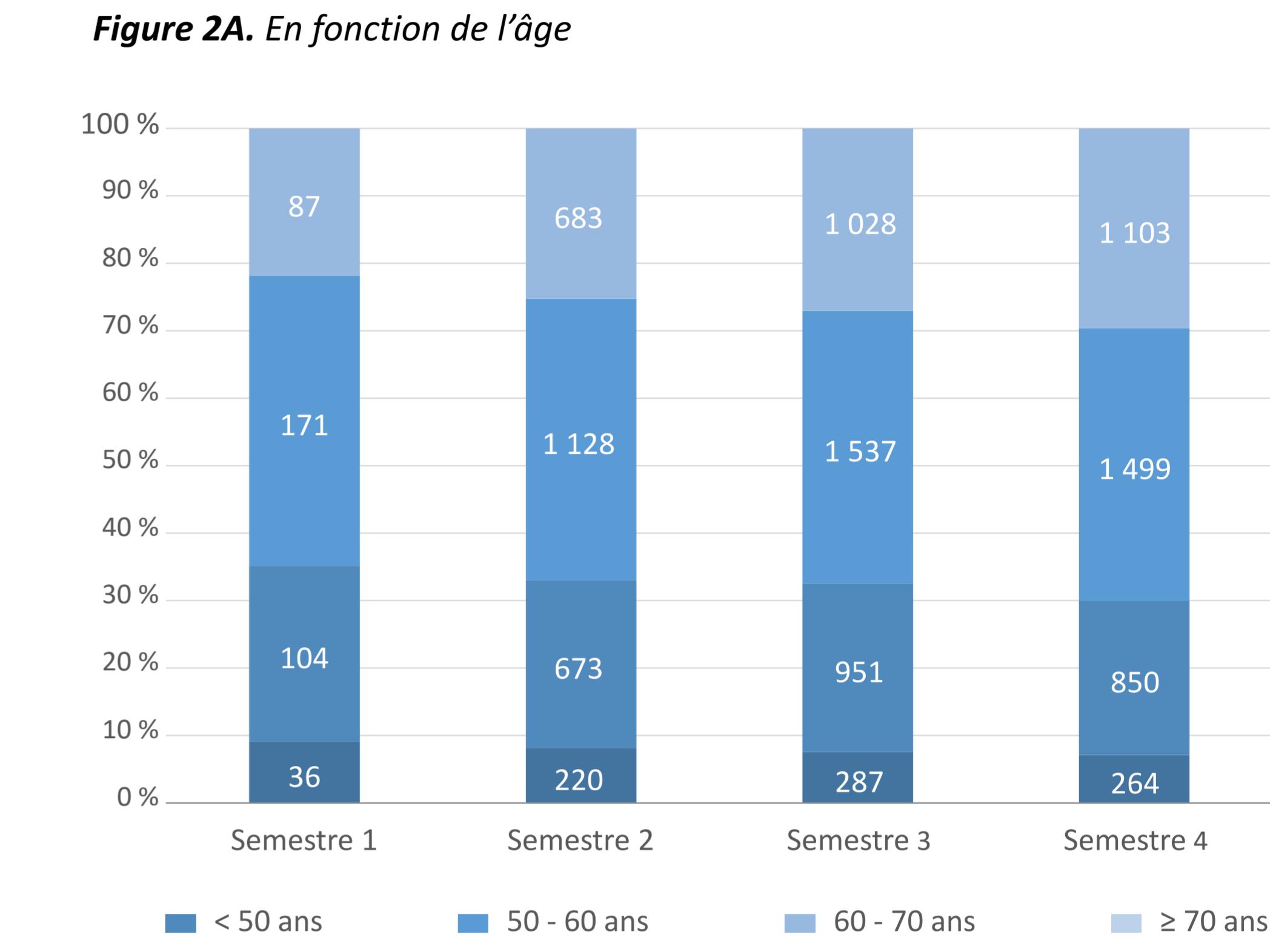
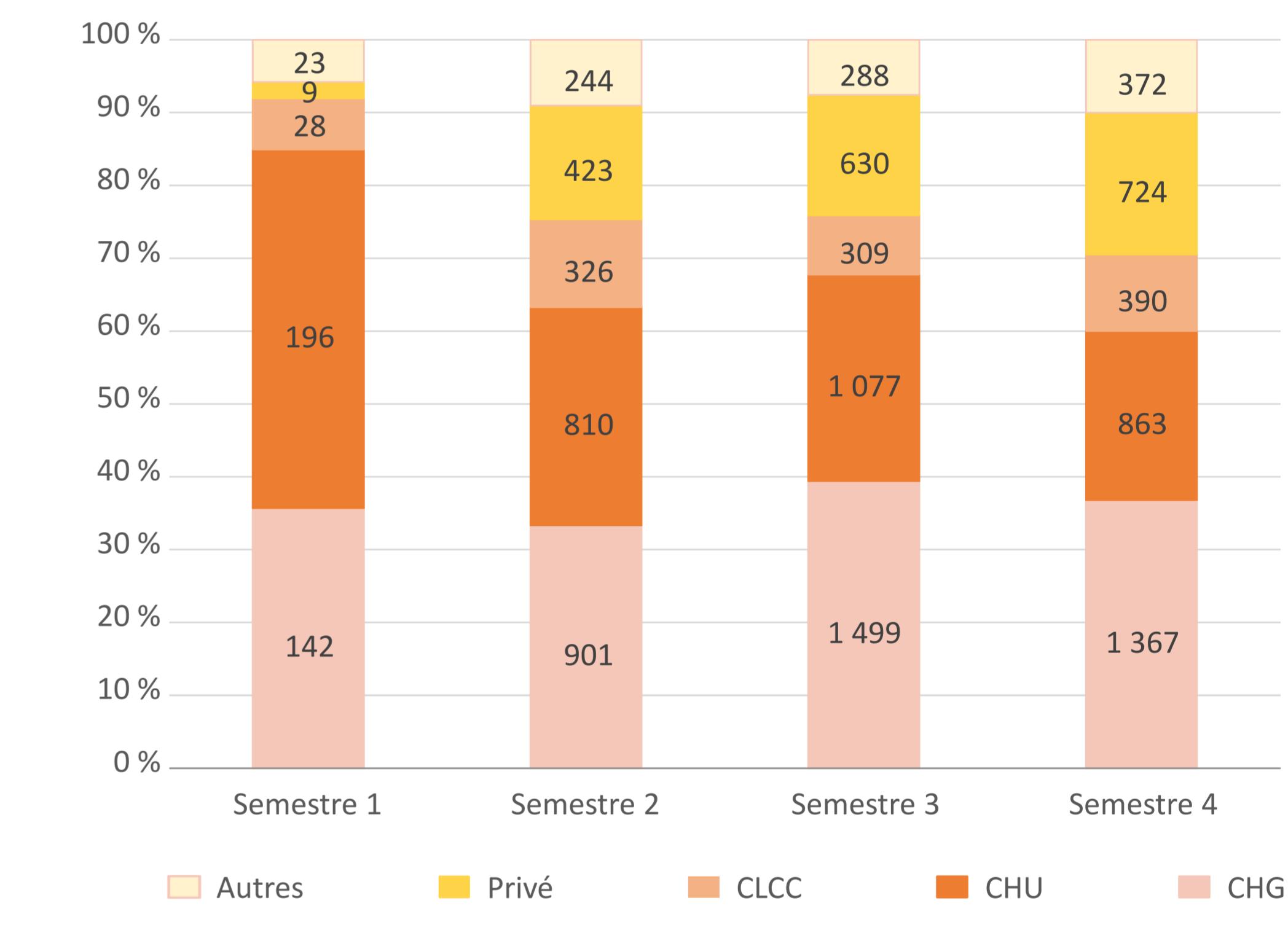


Figure 2B. En fonction du type d'établissement



Discussion

- Les données du PMSI permettent un suivi exhaustif du nombre de patients ayant reçu nivolumab dans le cadre du système d'ATU. Ces données permettent de suivre son utilisation en vie réelle pour certaines variables importantes relatives au type d'initiation et au profil des patients.
- Si les caractéristiques des patients diffèrent quelque peu selon l'histologie du CBNPC (sexe et comorbidités), la durée de traitement était identique quelle que soit l'histologie du CBNPC avec des résultats plutôt conformes à ce qui était attendu d'après les essais cliniques (6). Le délai médian entre le diagnostic hospitalier de cancer bronchique et l'initiation de nivolumab était plus précoce chez les patients CBNPC de type épidermoïde, peut-être en raison de la paucité des options thérapeutiques pour ce type de cancer.
- Entre 2015 et 2016, la prescription de nivolumab a évolué. D'abord prescrit principalement par les CHU et chez les patients les moins âgés, l'utilisation du nivolumab a été par la suite généralisé dans le secteur privé et chez des patients plus âgés et plus fragiles.

Références

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374-403.
2. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. [Internet]. Saint Maurice: Santé Publique France; 2017 Dec p. 80. Available from: www.santepubliquefrance.fr and <http://www.e-cancer.fr>
3. Pearce J, Boyle P. Is the urban excess in lung cancer in Scotland explained by patterns of smoking? *Soc Sci Med* 2005; 60(12):2833-43.
4. Girard N, et al. IFCT-1502 CLINIVO: Real-life experience with nivolumab in patients with advanced NSCLC. 2017 Oct 15; Yokohama, Japan.
5. C. Audier-Valette, M. Péröl, F. Barlesi, D. Debieuvre, J. B. Auliac, P. Bombaron, A. Dixmier, C. Raspail, E. Nabirouchina, N. Benoit, B. Asselain, D. Moro-Sibilot. Caractéristiques des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) traités par nivolumab en condition de vie réelle : première analyse de l'étude EVIDENS (lung cancer patients treated with nivolumab: a longitudinal, prospective, observational study). 2018 Jan 27; CPLF.
6. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017; 35(35):3924-3933.

Déclaration de liens d'intérêts

Etude financée par Bristol-Myers Squibb.