

Patients en vie 5 ans après l’initiation de nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé : caractéristiques et consommations de soins

Jean-Baptiste ASSIE^{1,2}, François-Emery COTTE³, Dorotheé REYNAUD³, Anne-Françoise GAUDIN³, Valentine GRUMBERG^{3,4}, Ronan JOLIVEL⁵, Baptiste JOUANETON⁵, Christos CHOUAÏD²

¹INSERM U1138 Centre de Recherche des Cordeliers (CRC), Paris ; ²Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, Créteil ; ³Bristol Myers Squibb France, Rueil-Malmaison ; ⁴Oncostat, CESP, INSERM U1018, Université Paris-Saclay, UVSQ, Villejuif ; ⁵Heva, Lyon

Introduction

- Les immunothérapies représentent une avancée majeure dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Elles sont devenues les traitements de référence en seconde puis en première ligne du CBNPC¹.
- Deux larges études randomisées menées chez des patients atteints de CBNPC traités par nivolumab après une chimiothérapie ont démontré une réponse prolongée chez une proportion significative de patients. En effet, le taux de survie à 5 ans des patients atteints de CBNPC traités par nivolumab était de 13,4% et de 2,6% chez ceux traités par docétaxel.¹
- Cependant, peu de données en vie réelle décrivent la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC survivants à long-terme suite à l'initiation d'une immunothérapie ainsi que les caractéristiques de ces patients.

Objectifs

- Estimer la survie globale (SG) des patients ayant initié nivolumab en 2^{ème} ligne du CBNPC
- Décrire, chez les patients survivants 5 ans, après l’initiation de nivolumab :
 - Les caractéristiques
 - La prise en charge médicale et les consommations de soins
- Établir une typologie des séquences de soins de ces patients

Méthode

Population d’étude

- UNIVOC est une cohorte rétrospective comprenant l’ensemble des patients atteints de CBNPC et ayant initié nivolumab en 2^{ème} ligne et plus entre 2015 et 2016 (10 452 patients). Les patients étaient identifiés grâce au code CIM-10 C34* à partir des données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Période d’étude

- L'analyse est restreinte aux patients de la cohorte UNIVOC ayant initié nivolumab uniquement en 2015. Ils ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2020 et disposent d'un minimum de cinq ans de suivi (Figure 1).

Données extraites

- L'historique du cancer ainsi que les comorbidités ont été documentés respectivement sur la base des informations figurant dans les résumés de sortie d'hôpital depuis 2006 et au cours des dernières années précédant la date d'inclusion.
- Les caractéristiques des patients à l'inclusion : l'âge, le sexe et l'Indice de Défavor Social, des comorbidités d'intérêt (hypertension, diabète, insuffisance rénale, BPCO, insuffisance respiratoire, métastases cérébrales) et les consommations de soins
- Les traitements systémiques reçus au cours du suivi : immunothérapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab), chimiothérapie et intervalles sans traitement. Les durées médianes cumulées (DMC) sous nivolumab ont été calculées.

Analyses statistiques

- Analyses descriptives des caractéristiques démographiques et cliniques des patients et les DMC
- Les consommations de soins ont été comparées entre la 1^{ère} et la 5^{ème} année de suivi en utilisant un test de Wilcoxon

Visualisation avec l’algorithme TAK®

- Une technique de segmentation de cohorte à été utilisée. Il s’agit de l’algorithme Time sequence Analysis through K-clustering (TAK®). Ce dernier permet de modéliser chaque patient comme une séquence de traitement et de regrouper les patients similaires afin d’identifier des clusters de prises en charge. Cette technique permet d’obtenir une visualisation des séquences de traitement au sein de la cohorte. Les caractéristiques cliniques des patients au sein des différents groupes ont également été analysées (Figure 2).
- L'analyse des séquences de traitement repose sur les hypothèses suivantes concernant l'utilisation de nivolumab : la fréquence d'administration théorique de nivolumab est de 14 jours, et une discontinuité de traitement est établie lorsque aucun nouveau traitement n'est administré pendant 42 jours.

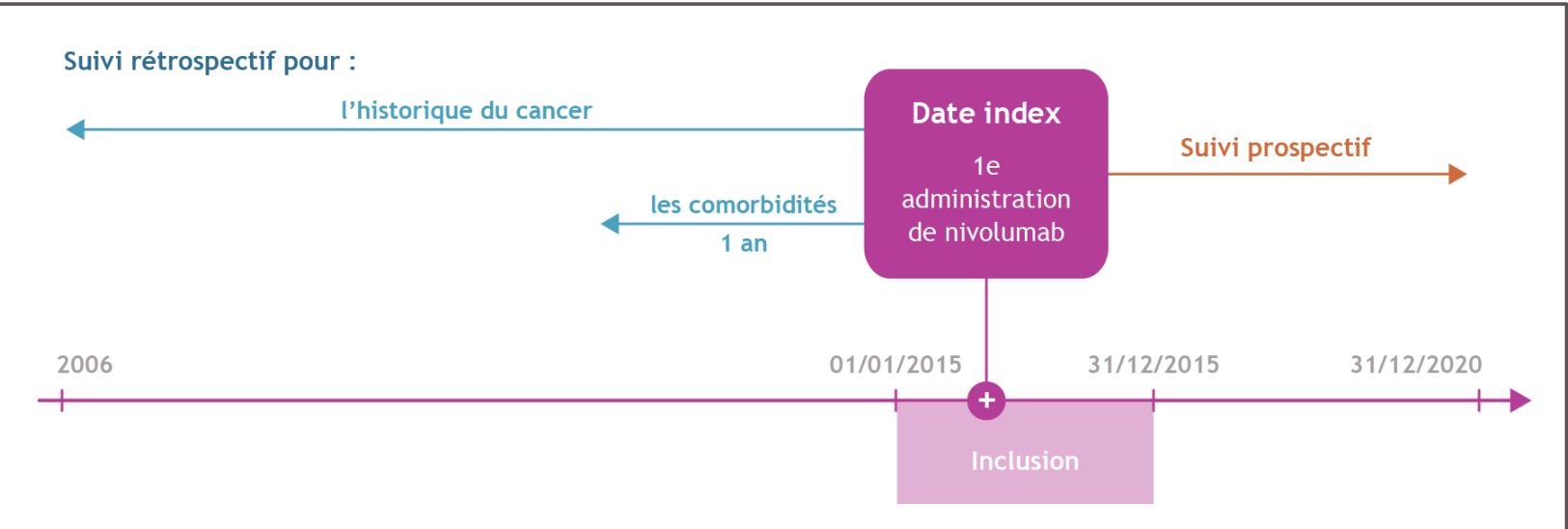


Figure 1. Design d’étude

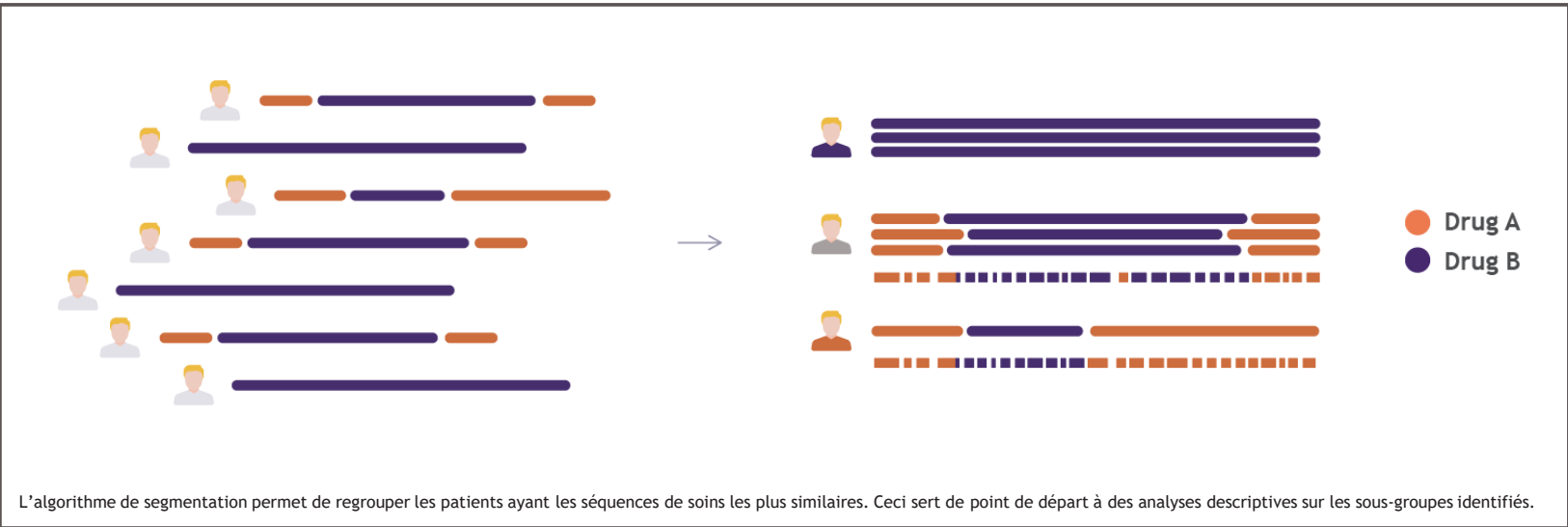


Figure 2. Méthodologie de segmentation de la population (algorithme TAK®)

Résultats

Population de l’étude

- 3050 patients atteints d’un CBNPC avancé ont initié nivolumab en 2015.
- Les taux de survie à 1 et 5 ans étaient de 48,7% (IC 95 : 47,0%-50,6%) et 14,6% (13,3%-16,6%) respectivement (Figure 3).
- Au total, 231 étaient en vie, et toujours visibles dans le PMSI, 5 ans après leur initiation.

Suivi et caractéristiques

- En moyenne, les 231 patients survivants ont été suivis pendant 5 ans et 3 mois (±2,2 mois), soit une médiane de 62,9 mois, et jusqu'à 6 ans, ce qui correspond à un total de 1 213 patients-années.
- Les caractéristiques des patients survivants à 5 ans et ceux décédés avant sont présentées dans le **Table 1**. Les survivants à 5 ans sont significativement plus jeunes, plus souvent des femmes, et ont un diagnostic de cancer bronchique plus ancien. Certaines comorbidités comprenant hypertension, le diabète, l'insuffisance rénale et la BPCO étaient significativement moins fréquentes chez les survivants à 5 ans (p<0,001).
- Il n'y a pas de différence significative dans l'indice de défaveur sociale entre les survivants et les non-survivants.

Table 1. Caractéristiques des patients

	Survivants à 5 ans (n=231)	Non-survivants à 5 ans (n=2 819)	Significativité
Sexe			
Hommes, n (%)	146 (63.2%)	1982 (70.3%)	<0,001
Âge			
Âge médian à l'inclusion (années)(Q1-Q3)	62 (55-68)	64 (57-70)	<0,001
Historique de cancer du poumon			
Temps médian depuis le diagnostic (mois)(Q1-Q3)	16,4 (9,3-29,4)	14,6 (7,8-26,7)	<0,001
Comorbidités un an avant inclusion, n (%)			
Hypertension	22 (9,5%)	497 (17,6 %)	<0,001
Diabètes	15 (6,5%)	231 (8,2 %)	
Insuffisance rénale	7 (3,0%)	130 (4,6 %)	
Maladie pulmonaire obstructive chronique	21 (9,1%)	327 (11,6 %)	
Insuffisance pulmonaire	2 (0,9%)	43 (1,5 %)	
Autre maladie chronique pulmonaire	23 (10,0%)	258 (9,2 %)	
Métastases cérébrales	46 (19,9%)	484 (17,2 %)	
Maladies auto-immunes	0 (0,0%)	9 (0,3 %)	
Dénutrition	23 (10,0%)	477 (16,9 %)	
Démence, maladies dégénératives	0 (0,0%)	8 (0,3 %)	
Connectivites	1 (0,4%)	17 (0,6 %)	
Indice de défaveur sociale (IDS)*, n (%)			NS
Les plus défavorisées	34 (14,7%)	618 (21,9%)	
Défavorisées	74 (32,0%)	741 (26,3%)	
Privilégiées	49 (21,2%)	651 (23,1%)	
Les plus privilégiées	72 (31,2%)	795 (28,2%)	

2 (0,9%) et 14 (0,5%) des patients étaient « non classés » pour l'IDS.

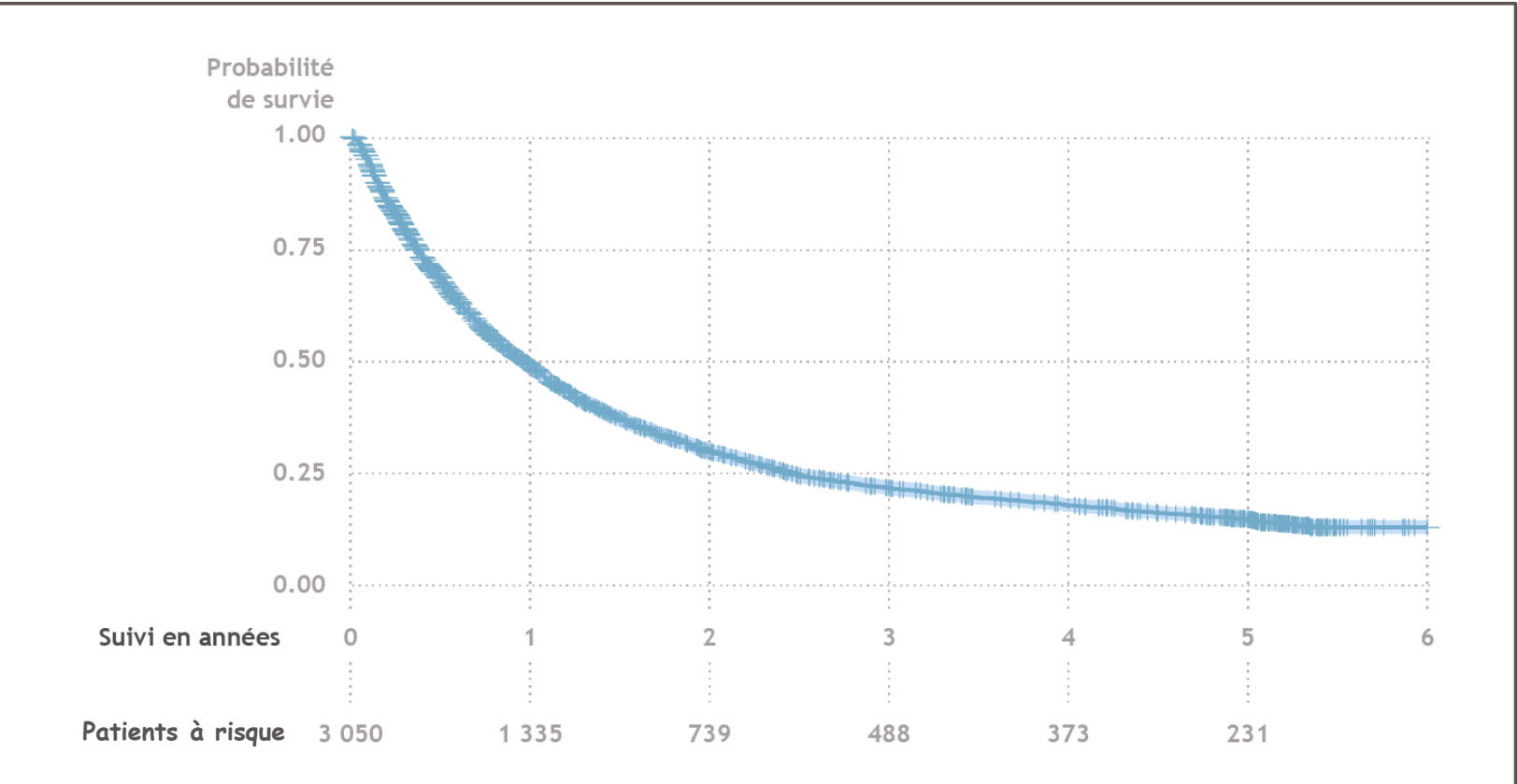


Figure 3. Courbe de survie avec la méthode de Kaplan-Meier

Séquences de traitement

- L'analyse des séquences de traitements a permis d'identifier trois groupes principaux de patients, en fonction de la durée de traitement sous nivolumab :
 - 27% des patients ont été continuellement, ou presque, traités par nivolumab pendant au moins quatre ans
 - 23% des patients initiant nivolumab ont arrêté environ un an après la date d'inclusion. Ils étaient ensuite traités par chimiothérapie ou n'avaient pas de traitement systémique
 - Les 50% restants de la cohorte étaient traités par nivolumab pour une durée comprise entre 1 et 4 ans
- La visualisation TAK® (Figure 4) permet d'apprécier les séquences de traitements des patients. Nous constatons que les arrêts de nivolumab de longue durée (>6 mois) sont très rarement suivis d'une reprise de nivolumab. Lors d'un changement de traitement après nivolumab, les patients reçoivent plus souvent des chimiothérapies plutôt que d'autres immunothérapies.
- À 5 ans, 61,0% (n=141) des survivants ne recevaient plus aucun traitement systémique, 26,4% (n=61) étaient sous nivolumab, 3,9% (n=9) sous une autre immunothérapie et 8,7% (n=20) sous chimiothérapie (Table 2).

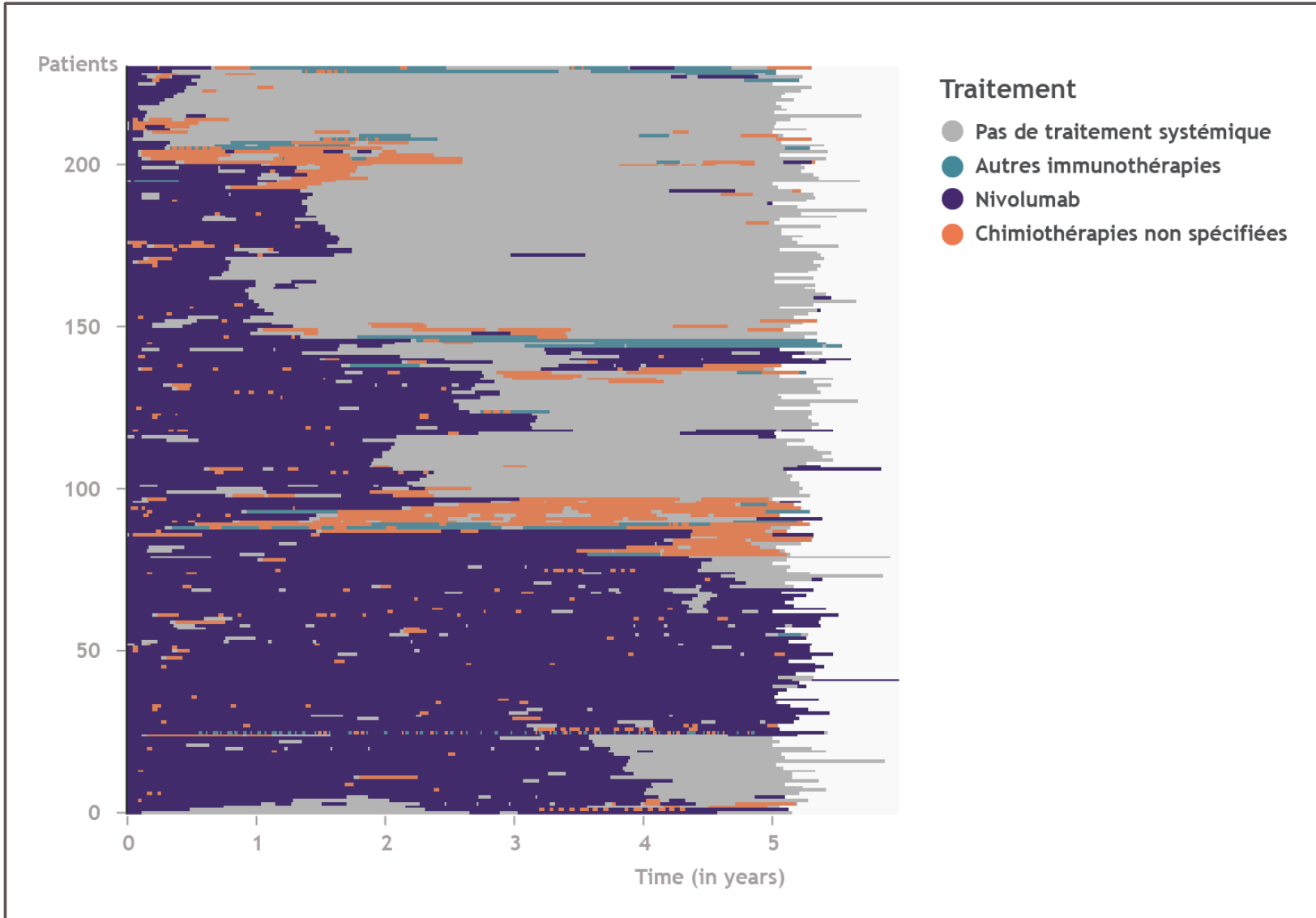


Figure 4. Séquences de traitement des patients

Table 2. Durées cumulées en mois de nivolumab chez les patients survivants, en fonction du traitement reçu à la fin du suivi

	Nivolumab n = 61 (26,4%)	Autres immunothérapies n = 9 (3,9%)	Chimiothérapies non spécifiées n = 20 (8,7%)	Pas de traitement systémique n = 141 (61,0%)	Total n = 231 (100%)
Moyenne (±std)	51,4 (±15,6)	16,9 (±15,0)	24,5 (±16,0)	23,4 (±16,2)	30,6 (±20,3)
Minimum	6,7	1,8	0,9	0,5	0,5
Q1	48,9	4,7	11,3	10,0	12,7
Médiane	59,2	11,1	23,7	18,9	28,0
Q3	62,1	25,3	34,4	37,9	49,3
Maximum	69,8	50,9	53,3	61,1	69,8

Autres immunothérapies : 6 patients (66.7%) traités avec pembrolizumab et 3 patients (33.3%) avec atezolizumab.

Consommations de soins

- Chez les patients survivants, le nombre moyen de séjours hospitaliers a significativement diminué entre la 1^{ère} et la 5^{ème} année (23 séjours vs. 10 séjours par patient) (Table 3).
- La principale raison des venues était des séjours ambulatoires sur l'ensemble du suivi
- Durant la 5^{ème} année, 45,8% des patients survivants (n=106) n'ont eu aucun séjour hospitalier (ambulatoire ou hospitalisation complète) lié au CBNPC

Table 3. Nombre moyen d’hospitalisations par patient (n=231) suite à l’initiation d’un traitement nivolumab en 2015

	Première année	Cinquième année	Significativité
Total des séjours en lien avec le cancer du poumon*	23,42 (±5,55)	9,69 (±10,33)	<0,0001
Ambulatoire	22,81 (±5,82)	8,68 (±9,90)	<0,0001
Chimiothérapie avec nivolumab	20,33 (±6,78)	4,82 (±7,68)	<0,0001
Chimiothérapie autre	1,48 (±3,54)	2,44 (±6,09)	0,4275
Autres motifs	1,00 (±2,64)	1,43 (±3,87)	0,0980
Séjours MCO	0,54 (±0,93)	0,74 (±1,30)	0,0830
Comprenant un passage en soins intensifs ou en service de réanimation	0,03 (±0,21)	0,10 (±0,44)	0,0533
Hospitalisation à domicile	0,01 (±0,11)	0,10 (±1,14)	0,2852
Soins de suite et réadaptation	0,02 (±0,17)	0,06 (±0,30)	0,0851

*Excluant les consultations à l'hôpital.

Conclusions

- Il s'agit de la première cohorte de vraie vie présentant les données relatives aux patients en vie 5 ans après l'initiation d'une immunothérapie dans le traitement du CBNPC.
- Cette étude confirme le bénéfice à long terme du traitement par nivolumab pour les patients atteints de CBNPC. Le taux de survie à 5 ans est similaire à celui rapporté dans les essais cliniques.
- Les patients survivants à 5 ans étaient significativement plus jeunes, plus fréquemment des femmes et étaient moins atteints d'hypertension, de diabète, de BPCO ou d'insuffisance rénale.
- Le nombre de séjour hospitalier a diminué au fil des ans, sous l'effet de la baisse des séjours ambulatoires. Au cours de la cinquième année, près de la moitié des patients n'ont pas été hospitalisés et, à la fin de l'étude, 61 % n'avaient reçu aucun traitement systémique.

Références

- Borghaei H. et al., Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.20.01605. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>.
- Chouaid C. et al., Machine Learning-Based Analysis of Treatment Sequences Typology in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Long-Term Survivors Treated With Nivolumab, *JCO Clinical Cancer Informatics*, Jfevr. 2022; doi: 10.1200/JCO.21.00108.

Remerciements

- Merci à IATH pour la mise à disposition des données du PMSI

Conflits d’intérêt

Cette étude a été financée par Bristol Myers Squibb (Princeton, NJ). CC déclare des honoraires de consultation d'AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Pierre Fabre Oncology, Lilly, Roche, Bristol Myers Squibb et Novartis. JBA a bénéficié de subventions de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), FEC, DR, AFG, et VG sont employés par Bristol Myers Squibb. BJ, et RJ sont des employés de HEVA, une société contractée par Bristol Myers Squibb pour réaliser l'étude.

Tous les auteurs ont contribué à ce poster et l'ont approuvé.