



# **Plan**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**RESUME**

**INTRODUCTION**

**MÉTHODES**

**RÉSULTATS**

1. -Caractéristiques de la population
2. Survie
3. Recherche de facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie
4. Réponse tumorale
5. Analyse du sous-groupe de patients contrôlés à la censure des données
6. Tolérance

**DISCUSSION ET CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

**TITRE :**

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU NIVOLUMAB DANS LE CANCER BRONCHIQUE CHEZ 118 PATIENTS.

**Sous-titre :**

Etude rétrospective évaluant l'efficacité, la toxicité et des déterminants de la réponse au nivolumab dans le cancer bronchique

**Liste des auteurs :** charlotte VERGNENEGRE<sup>1</sup>, thierry URBAN<sup>1, 2</sup>, thierry JEANFAIVRE<sup>1</sup>  
françois GOUPIL<sup>3</sup>, olivier MOLINIER<sup>3</sup>, José HUREAUX<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pôle Hippocrate, Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 49000 Angers, France

<sup>2</sup> MINT, UNIV Angers, INSERM 1066, CNRS 6021, Université Bretagne Loire, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 49000 Angers, France.

<sup>3</sup> Service de pneumologie, Centre Hospitalier du Mans, 72000, Le Mans, France.

## **Résumé :**

L'immunothérapie a démontré son efficacité en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Nous avons analysé rétrospectivement la survie, la réponse thérapeutique, la tolérance et rechercher des facteurs pronostics chez 118 patients consécutifs porteurs d'un CBNPC ayant débuté un traitement par nivolumab en ATU au sein de trois centres hospitaliers des Pays de la Loire.

Dans notre série, la survie globale était semblable pour les épidermoïdes et les non épidermoïdes (10,0 vs 9,6 mois,  $p=0,90$ ). La survie sans progression était aussi identique dans les deux groupes (2,3 vs 2,3 mois,  $p=0,82$ ). Le taux de réponse était de 19,5% avec un délai de réponse de 2,2 mois. Un taux de lymphocytes  $\geq 1000/\text{mm}^3$  était le seul facteur pronostic favorable identifié. La durée de réponse médiane n'était pas atteinte après 11 mois de traitement. Le taux de toxicité était inférieur à celui rapporté dans les études de phase III. Le pourcentage de progresseurs rapides était de 28,8 %.

Notre étude de la vraie vie retrouve des résultats comparables à la littérature en terme de survie, de réponse, mais retrouve moins de toxicités. Un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie est identifié.

## **INTRODUCTION**

Le cancer bronchique est un cancer de mauvais pronostic. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est de 13% chez l'homme et 17% chez la femme, selon l'Institut National du cancer [1]. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85% des cancers bronchiques. Le diagnostic est souvent tardif, puisque 40 à 55% des cancers bronchiques sont diagnostiqués au stade métastatique [2].

Le système immunitaire a pour principale fonction d'assurer la défense contre les agents pathogènes « non-soi ». Le rôle du système immunitaire dans le développement et la progression des cancers solides est mieux compris depuis quelques années [3]. Une tumeur humaine libère des antigènes « tumoraux » qui déclenchent les défenses immunitaires. Il est maintenant connu que les tumeurs humaines peuvent inhiber la réaction immunitaire de diverses manières, notamment en modulant les voies de signalisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires tel que les récepteurs Programmed Death-1 (PD-1) lymphocytaires [4]. L'activation de cette voie de signalisation par les cellules tumorales induit une inhibition lymphocytaire et réduit la réaction immunologique de défense de l'organisme. Le nivolumab, anticorps ciblant le récepteur PD-1, est le premier médicament à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France après une autorisation temporaire de mise sur le marché, en deuxième ligne de traitement du CBNPC métastatique de type épidermoïde en février 2016 et dans le CBNPC non épidermoïde en janvier 2017.

Notre étude a pour buts de décrire la survie, la réponse tumorale et les toxicités observées chez des patients porteurs d'un CBNPC traités par nivolumab dans trois hôpitaux des Pays de la Loire entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> avril 2016 et de rechercher des facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie.

## MÉTHODES

### *Patients*

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique sur tous les patients porteurs d'un CBNPC ayant débuté un traitement par nivolumab entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> avril 2016, afin d'avoir un recul évolutif d'au moins un an, dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) au sein des établissements suivants : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, Centres Hospitaliers du Mans et de Saumur. Il n'existait aucun critère d'exclusion. Cette étude a été autorisée par la sous-commission Ethique du CHU d'Angers le 8 juin 2016 (n° 2016/67).

### *Recueil des données*

Le recueil de données a été effectué de façon anonyme. La date de censure des données a été fixée au 1<sup>er</sup> avril 2017. Les informations suivantes ont été collectées : date de naissance (mois/années), genre, statut tabagique en paquets années, antécédents, score d'activité OMS au diagnostic, traitements, stade TNM au diagnostic (7<sup>ème</sup> version), type histologique, siège et date de la biopsie, type de métastases et nombre de sites métastatiques, statut mutationnel EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PI3K, ALK, c-MET, ROS-1, nombre de lignes de traitement et de cures reçues, date de l'arrêt et site de progression. Concernant le traitement par nivolumab, les paramètres suivants ont été enregistrés : date de début, données cliniques et biologiques à la première cure (C1) avec le score d'activité OMS, perte de poids avant C1, stade TNM et nombre et localisation des sites métastatiques, le nombre de lymphocytes circulants et la créatininémie à C1, le nombre de cycle de nivolumab, la date d'arrêt et la cause de l'arrêt et les effets indésirables rapportés au nivolumab gradés selon le National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4. L'évaluation de la réponse était à la fois clinique et radiologique avec un scanner et une

consultation tous les cinq cycles. Nous avons déterminé la meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 son délai de survenue après la mise en route du nivolumab et sa durée. Nous avons enfin notifié la décision de mettre en route ou non une nouvelle ligne de traitement après le nivolumab.

Nous avons évalué la survie globale définie comme la durée entre la date de la première perfusion de nivolumab et le décès ou la date des dernières nouvelles à la censure. Nous avons également étudié la survie sans progression définie comme la durée entre la première cure d'immunothérapie et la progression radiologique ou clinique. Nous avons défini comme pseudo-progression, les patients présentant une progression au premier scanner et une réponse sur le second scanner ou une maladie stable sur le deuxième et le troisième scanner. Nous avons défini comme « progressseurs précoces » les patients présentant soit une dégradation cliniquement significative de leur état général, soit une progression radiologique selon RECIST1.1, avant ou lors de la première évaluation scannographique. Les covariables suivantes ont été catégorisées sur la base de valeurs cliniquement significatives pour rechercher des facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie globale sous immunothérapie : genre (homme vs. femme), âge (<65 ans vs.  $\geq 65$  ans), tabac (non fumeur vs. ancien fumeur ou fumeur actif), présence d'une mutation oncogénique (EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, c-MET, présence vs. absence), nombre de lymphocytes circulants (< 500/mm<sup>3</sup> vs.  $\geq 500$ /mm<sup>3</sup> ; <1000/mm<sup>3</sup> vs.  $\geq 1000$ /mm<sup>3</sup> ; <1500/mm<sup>3</sup> vs.  $\geq 1500$ /mm<sup>3</sup>), nombre de lignes de traitement avant le nivolumab (1 vs.  $\geq 2$ ).

### *Statistiques*

Pour l'analyse statistique, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages correspondants. Les durées de survies seront exprimées en médiane avec l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Pour chacun des covariables sus-citées, une analyse univariée et

multivariée a été réalisée. Les analyses de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier avec le test du Long-rank. Le seuil de significativité p est fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 19.

## RÉSULTATS

### 1. Caractéristiques de la population

Cent dix-huit patients ont été inclus. L'âge moyen était de 63 ans  $\pm$  9,5. Soixante-huit pourcents des patients étaient des hommes et le score d'activité OMS était toujours égal ou inférieur à 1. Les types histologiques étaient adénocarcinome dans 62% des cas, épidermoïde dans 28%, neuroendocrine à grande cellules dans 5%, indifférenciés dans 4% et adénocarcinome lépidique dans 1%. Il existait une prédominance de fumeurs (84%) anciens ou actifs. Plus de la moitié des patients (53%) n'ont reçu qu'une ligne de chimiothérapie avant l'administration de l'immunothérapie. Sur les sept patients mutés EGF-R, deux n'ont pas reçu de TKI anti-EGF-R avant l'immunothérapie car leurs mutations (G863D et L792P) sont considérées comme non activatrices. L'ensemble des caractéristiques de la population est décrit dans le *Tableau I*.



**Tableau I. Caractéristiques des patients (n=118)**

Pourcentage (n)		
<b>Genre</b>	Hommes	67,8 % (80)
	Femmes	32,2 % (38)
<b>Âge</b>	Moyenne $\pm$ écart type	63,3 $\pm$ 9,5
	< 65 ans	54,2% (64)
	65-74 ans	32,2 % (38)
	$\geq$ 75 ans	13,6% (16)
<b>Statut tabagique</b>	Non fumeur	15,3 % (18)
	Ancien fumeur	32,2 % (38)
	Fumeur actif	52,5 % (62)
<b>Paquets années</b>	Moyenne $\pm$ écart type	38,9 $\pm$ 23,0
<b>Types histologiques</b>	Adénocarcinome	61,9 % (73)
	Epidermoïde	28,0 % (33)
	Indifférencié	4,2 % (5)
	Neuro endocrine grandes cellules	5,1 % (6)
	Adénocarcinome lépidique	0,8 % (1)
<b>Stade au C1 nivolumab</b>	III	7,6 % (9)
	IV	92,4 % (109)
<b>Statut moléculaire</b>	EGFR	7,6 % (9)
	KRAS	20,3 % (24)

HER2	0,8 % (1)
BRAF	0,8 % (1)
PI3K	0 % (0)
ALK	0 % (0)
ROS-1	0 % (0)
c-MET	4,2 % (5)

---

<b>Nombre de sites métastatiques</b>	Avant C1 nivolumab	1	28 % (33)
		2	35,6 % (42)
		3	19,5 % (23)
		4	8,5 % (10)
		≥5	1,7 % (2)

---

<b>Nombre de lignes antérieurement</b>	reçues	1	52,5 % (62)
		2	29,7 % (35)
		3	10,2 % (12)
		4	6,8 % (8)
		≥5	0,8 % (1)

---

<b>Traitement antérieur</b>	Chirurgie	16,1 % (19)
	Radiothérapie	44,9 % (53)
	Chimiothérapie	100 % (118)

## 2. Survie

La médiane de survie globale pour l'ensemble de la population est de 9,6 mois (IC 95%), 6,8 à 12,3). La survie sans progression est de 2,3 mois (IC 95%, 2,1 à 2,6). Les survies globale et sans progression selon le type histologique sont présentées *Tableau II*.

**Tableau II. Analyse des survies**

	CBNPC épidermoïdes (n=33)	CBNPC non épidermoïdes (n=85)	p
Survie globale (mois)	10,0 IC 95%, 5,5-14,5	9,6 IC 95%, 4,7-14,5	P = 0,897
Survie sans progression (mois)	2,3 IC 95%, 0,0-6,0	2,3 IC 95%, 2,0-2,6	P=0,815

## 3. Recherche de facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie

En analyse univariée, il n'y a pas de différence de survie globale selon l'exposition tabagique, le genre, l'âge, la présence d'une mutation oncogénique, le nombre de lignes de traitement reçus avant le nivolumab (*Tableau III*). Seul un nombre de lymphocytes circulants inférieur à 500 ou à 1000/mm<sup>3</sup> lors de la première cure d'immunothérapie semble être un facteur significativement associé à une moins bonne survie globale (p= 0,041 et <0,01, respectivement). L'analyse multivariée avec ces 2 covariables montre que seul le nombre de

lymphocytes circulants inférieur à 1000 éléments est un facteur de mauvais pronostic (p= 0,016).

**Tableau III. Analyse univariée : survie sous nivolumab en fonction de covariables**

Covariables	Nombre de patients	Médiane de survie (mois)	p
<i>Age</i>			
< 65 ans	69	8,80	
≥ 65ans	49	13,10	0,65
<i>Sexe</i>			
homme	80	13,10	
femme	38	7,70	0,29
<i>Tabac</i>			
Pas d'exposition	18	7,70	
Ex-fumeur/actif	100	11,27	0,54
<i>Mutation</i>			
Absence	41	11,27	
Présence	35	8,00	0,12
<i>Nombre de lymphocytes (/mm<sup>3</sup>)</i>			
< 500	5	0,80	
≥ 500	113	11,27	0,007
< 1000	33	5,23	

≥ 1000	85	13,10	0,007
< 1500	63	8,80	
≥1500	55	11,47	0,15
<i>Nombre de lignes</i>			
1	62	.	
≥ 1	56	8,73	0,53

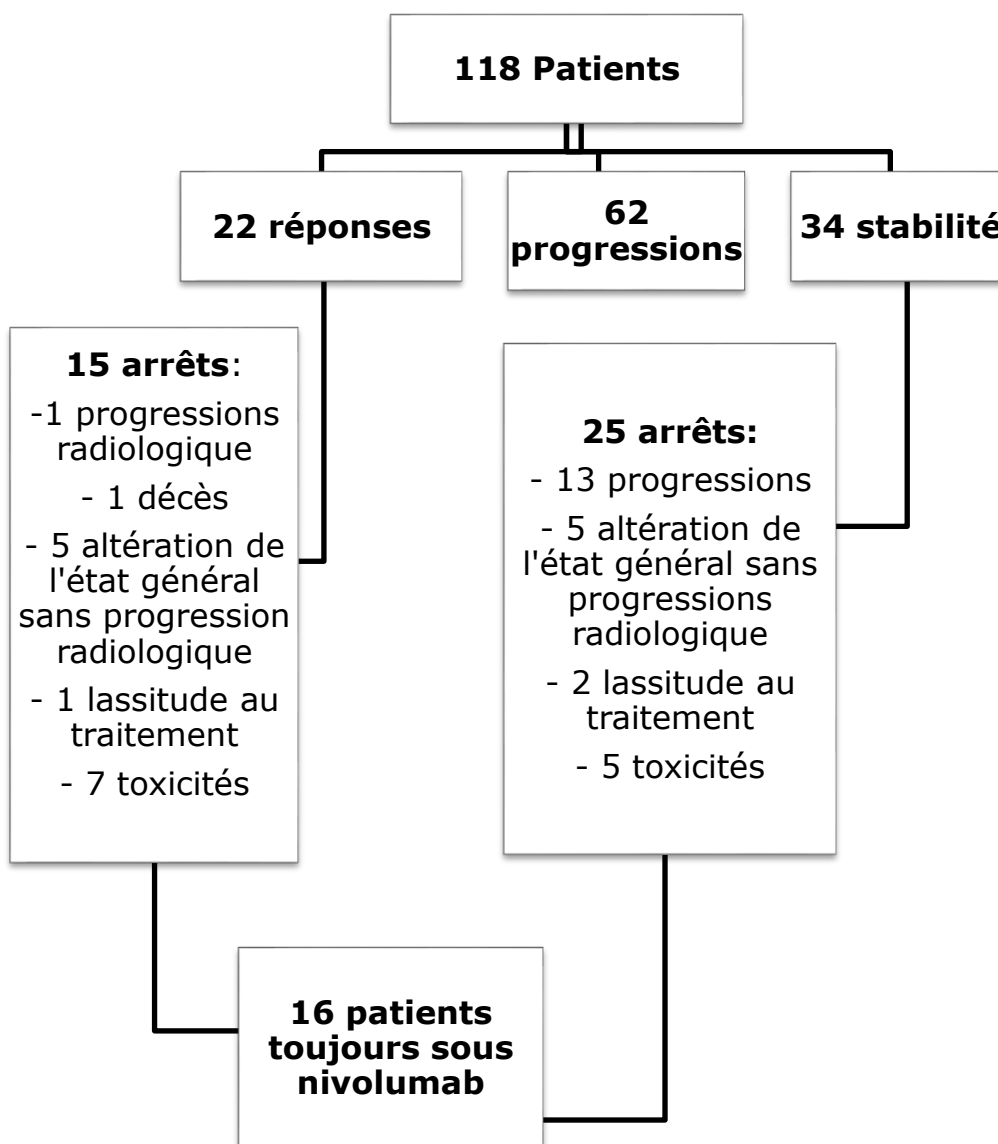
## 4. Réponse tumorale

Le taux de réponse objective est de 19,5% (*Tableau IV*).

**Tableau IV. Analyse de la meilleure réponse au nivolumab**

Variables	Patients (n=118)	
Meilleure réponse, effectif (%)		
	Réponse complète	1 (1%)
	Réponse partielle	21 (18%)
	Stabilité	34 (29%)
	Progression	62 (52%)
Délai d'apparition de la réponse (mois)		
	Médiane	2.2
	IC 95 %	2.1-2.2
Durée de la réponse (mois)		
	Non atteinte	Non atteinte

Parmi les répondeurs, on retrouve 7 CBNPC épidermoïdes et 15 non épidermoïdes. Le délai médian d'apparition de la réponse est de 2,2 mois (IC 95%, 2,1 à 2,3). La durée médiane de réponse n'est pas atteinte. Parmi les 22 patients répondeurs, 7 sont toujours sous immunothérapie à la censure des données (fig.1).



Pour les 15 patients répondeurs qui ont arrêtés le traitement, 5 ont dû arrêter devant une altération de l'état général et un score OMS ne permettant plus la poursuite du nivolumab (sans progression radiologique), après respectivement 2, 3, 6, 7 et 11 injections de nivolumab, soit une médiane de 6 cures. Sept patients ont stoppé le traitement du fait d'une toxicité jugée inacceptable. Un patient a progressé après 15 cures d'immunothérapie et une patiente est décédée brutalement après 8 injections. Un patient a stoppé le traitement du fait d'une asthénie psychique importante.

Trente-quatre patients ont montré une stabilité de la taille de leurs lésions (*fig.1*), 22 porteurs d'un CBNPC non épidermoïde et 12 d'un CBNPC épidermoïde. Parmi ces patients stables, 9 sont sous encore sous nivolumab à la censure des données alors que 25 patients ont arrêtés le traitement. L'arrêt du traitement est dû à une progression pour 13 patients (après un délai médian de 7,2 mois avant la progression) et à une toxicité de l'immunothérapie pour 5 patients. Cinq autres malades n'ont pût continuer le traitement en raison d'une altération de l'état général et 2 ont arrêtés suite à une importante asthénie psychique.

Le taux de progression est de 52,5% (*Tableau V*) avec une nette prédominance pour le type histologique non épidermoïde (48 contre 14 épidermoïdes). Le délai médian de progression était de 2,2 mois.

**Tableau V. Analyse des progressions sous nivolumab**

Variables	Patients (n=118)
Progression	
	Nombre de patients
	62
	% de patients
	52,5

Délai d'apparition de la progression		
(mois)		
	Médiane	2.2
	IC 95 %	2.1-2.2
Apparition d'un nouveau site métastatique		
	Nombre de patients	24

Sur les 62 patients qui ont progressé sous nivolumab, 34 présentaient une progression très rapide, avant ou lors du premier scanner d'évaluation à 2 mois. Parmi ces patients, 18 présentaient une nouvelle localisation métastatique avec une prédominance pour la progression pulmonaire (8 progressions au niveau du poumon, 3 au niveau osseux, 3 au niveau cérébral, 1 au niveau hépatique, 1 au niveau ganglionnaire cervicale et sus claviculaire, 2 non précisé). Trois patients progressaient uniquement au niveau de leurs sites métastatiques, 9 progressaient de façon nette et isolée au niveau du site primitif. L'âge médian de ces patients « hyper-progresseurs » était de 62 ans, avec une prédominance masculine (23 hommes pour 11 femmes). Parmi ces patients, 8 étaient porteurs de la mutations KRAS, 1 patient était porteur de la mutation EGFR et 1 patient porteur de la mutation BRAF. Il existait une prédominance de cancer non épidermoïdes (23 contre 11 épidermoïdes). La durée médiane de traitement était de 1,9 mois soit environ 4 perfusions de nivolumab. Seuls 19 patients ont reçu un autre traitement anticancéreux.

Nous avons recensé 4 pseudo-progressions. Lors de la censure des données, 2 de ces patients ont finalement progressé après respectivement 15 et 16 cures (soit 7,5 mois en médiane). Les 2 autres patients présentaient une stabilité secondaire de leurs lésions mais le



nivolumab a finalement été arrêté après respectivement 12 et 15 perfusions en lien avec une toxicité importante (douleurs abdominales) et une grande asthénie psychique.

## **5. Analyse du sous-groupe des patients contrôlés à la censure des données**

Il s'agit des 16 patients stables ou en réponse sous immunothérapie à la censure des données (13,6%). La durée médiane de traitement de ces patients est 11,4 mois.

## **6. Tolérance**

Vingt-trois effets secondaires ont été recensés par les cliniciens (*Tableau VI*). Aucun décès toxique n'a été observé. Dans 11 cas, les toxicités ont conduit à l'arrêt du traitement. Il s'agissait essentiellement d'effets indésirables spécifiquement lié à l'immunité et imposant un traitement par corticothérapie. Nous avons recensé un lupus érythémateux disséminé, une sarcoïdose, deux pneumopathies interstitielles diffuses, une dilatation des bronches, une insuffisance rénale immuno-allergique, un psoriasis étendu et deux colites. Une seule des 2 colites a été authentifiée par une recto-coloscopie. La patiente ayant présenté un rejet de greffe de cornée non stoppé par un traitement anti-inflammatoire conduisant à une perte du greffon, a finalement repris le nivolumab, au détriment du pronostic fonctionnel de son œil [5]. Une patiente présentant des douleurs abdominales diffuses sans étiologie retrouvée et potentiellement imputable au traitement a stoppé son immunothérapie après 10 injections, faute de traitement antalgique efficace. Un patient présentant un tableau d'hypophysite auto-immune, confirmée par les dosages des lignées

hypophysaires et l'IRM hypothalamo-hypophysaire a poursuivi

l'immunothérapie en association avec un traitement adapté.

**Tableau VI. Grade et délai d'apparition des toxicités**

Système	Effet secondaire	Grade NTC-CI	Délai d'apparition
Cutané	1 rash	Grade 1	C2 et C4
	2 psoriasis	NA	C2 et C10
	1 prurit	Grade 1	C3
Digestif	1 cas de douleurs abdominale	Grade 3	C10
	1 cas de nausées et vomissements	Grade 1	C2
	3 cas de colites	Grade 3	C6,C7,C17
Endocrinien	1 hypophysite auto-immun	NA	C10
	1 hyperthyroïdie	Grade 2	C3
	2 hypothyroïdie	Grade 1 et 2	C2 et C5
Immunologique	1 lupus érythémateux disséminé	NA	C16
	1 sarcoïdose	NA	C17
Respiratoire	2 pneumopathies interstitielles diffuses	NA	C8 et C10
	1 dilatation des bronches	NA	C22
Néphrologique	1 néphropathie immuno-allergique	NA	C7
Ophtalmologique	1 sécheresse oculaire	Grade 1	C4
	1 rejet de greffe de cornée	NA	C9
Cardiologique	1 infarctus du myocarde	NA	C3
ORL	1 otite moyenne externe maligne à Pseudomonas	NA	C2

NA : non applicable

## DISCUSSION

Ces dernières années, peu de molécules ont apporté une réelle amélioration de la survie globale des patients porteurs d'un CBNPC, en dehors des thérapies ciblées. La démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du cancer bronchique est une avancée importante pour la prise en charge de ces tumeurs.

Lorsque nous comparons nos résultats à ceux des deux grands essais de phase III [6,7] publiés dans le *New England Journal Of Medicine* en 2015 qui démontraient la supériorité du nivolumab au docétaxel en deuxième ligne de traitement des CBNPC, nous retrouvons des résultats assez comparables en terme de taux de réponse (19,5%) bien que les survies globales et sans progression soient plus faibles. De même, la réponse au traitement est hétérogène avec un fort pourcentage de progresseurs rapides sous immunothérapie (28,8%).

La première étude de phase III [6] comparant le Nivolumab au docétaxel en deuxième ligne de traitement de CBNPC de type épidermoïde a démontré une supériorité du nivolumab par rapport à la chimiothérapie standard avec une survie globale médiane de 9,2 mois dans le groupe nivolumab. Dans notre étude la survie globale des épidermoïdes est légèrement supérieure à 10,3 mois. A l'inverse la survie sans progression est plus importante dans cet essai de phase III (3,5 mois) que dans notre observation (2,3 mois). Concernant les carcinomes non épidermoïdes, lorsque nous comparons nos résultats à l'essai de phase III, ChekMate 057 [7], nous retrouvons une survie globale plus faible dans notre étude (9,6 mois) que dans l'essai ChekMate 057 (12,2 mois). En revanche, la survie sans progression est similaire (2,3 mois contre 2,3 mois) (*Tableau II*). Plusieurs études [8,9] ont montré qu'un score PS  $\geq 2$  était significativement associés à une survie plus faible, tandis que l'âge ou le nombre de traitement antérieurs reçu n'influençaient pas la survie. Dans notre étude, les taux de réponse sont donc comparables à ceux observés dans les études de phase III.

Notre étude en vraie vie confirme aussi les données de ces essais concernant le délai d'apparition de la réponse avec une première réponse majoritairement objectivée dès la première évaluation scannographique. Il existe finalement peu de patients répondeurs, mais la réponse semble se maintenir longtemps avec une durée de réponse très longue dans notre observation (durée médiane de réponse non atteinte). Dans la littérature, l'immunothérapie permet d'obtenir une durée de réponse bien supérieure à celle obtenue grâce à la chimiothérapie standard (17,1 contre 5,6 mois en moyenne dans l'essai CheckMate 057). De récentes études [10] ont montré que le bénéfice de l'immunothérapie pouvait se maintenir chez certains patients répondeurs même après l'arrêt du traitement avec plus de la moitié des patients qui présentaient un maintien de la réponse 9 mois après l'arrêt du nivolumab. On retrouve aussi cette catégorie de patients appelés « longs répondeurs » avec une autre immunothérapie anti PD1, le pembrolizumab [11].

Des travaux similaires au nôtre, portant sur des patients de la vraie vie, traités dans le cadre de programmes d'accès au nivolumab en attendant l'AMM, ont récemment publiés leurs résultats. Dans une cohorte observationnelle espagnole [12] de 188 patients traités par nivolumab avec un suivi médian de 18 mois, la survie sans progression est légèrement supérieure à la nôtre (2.9 mois) tout comme la survie globale, plus importante à 12.8 mois. Les taux de réponse à l'immunothérapie sont similaires à notre observation avec un taux de réponse complète de 1.3 %, 22.8 % de réponse partielle et 29.7 % de stabilité. Le taux de progression est plus faible, estimé à 40.8 %. Une cohorte italienne [13] évaluant 232 patients présentent des résultats similaires avec un taux de réponse complète de 0.4 %, de réponse partielle de 13.8 % et de stabilité de 21.6 %. Une autre étude multicentrique rétrospective française [14] portant sur 297 patients traités par nivolumab, a retrouvé un taux de réponse de 16%. Les résultats des essais de phase III concernant l'efficacité du nivolumab semblent donc se confirmer dans la vraie vie.

Les essais CheckMate 017 et 057 ont démontré une meilleure tolérance du nivolumab par rapport au docétaxel avec respectivement 2% et 10% de toxicité de grade III ou IV selon NCI-CTC version 4 sous immunothérapie contre 55% et 54% de grade III ou IV. Il existe cependant des effets secondaires spécifiquement liés à l'immunité, potentiellement dangereux. Dans notre étude, l'analyse rétrospective des données n'a retrouvé une toxicité tous grades confondus que chez 18% des patients contre 58 et 69% rapportés dans les deux essais cliniques. La toxicité du nivolumab est sous-estimée dans notre étude du fait de son caractère rétrospectif, ne retenant que les effets secondaires cliniquement significatifs alors que les effets secondaires de grade 1, voire 2, n'ont sans doute pas tous été répertoriés. Cependant, notre étude souligne la diversité des toxicités spécifiquement liée à l'immunité pouvant toucher plusieurs organes comme le poumon (pneumopathie interstitielle), le rein (néphropathie immuno-allergique), le colon (colite) et même un sanctuaire immunitaire comme la cornée (rejet de greffe de cornée). Le traitement peut être à l'origine ou révéler de véritable pathologie auto-immune comme cela a été le cas pour deux de nos patients (lupus érythémateux disséminé et sarcoïdose). Une étude récente [15] suggère une moindre toxicité concernant les effets indésirables spécifiquement liés à l'immunité, avec les anti-PD-L1 (11 % d'effets de tous grades) par rapport aux anti-PD1 (16%,  $p=0,04$ ). Cela est constaté notamment pour les pneumopathies ( $p = 0,01$ ) [15]. Les effets secondaires sont survenus tout au long du traitement comme c'est le cas dans la littérature avec des délais d'apparition d'effets indésirables très variables d'une étude à une autre.

Comme en témoigne notre taux de réponse de 19,5%, l'immunothérapie n'agit pas de la même façon chez tous les patients et il est aujourd'hui impossible d'identifier les patients pour lesquelles les thérapies immunomodulatrices seront efficaces. Dans notre étude, la recherche du niveau d'expression de PD-L1 n'a pas été réalisée en routine, l'ATU du nivolumab puis l'AMM n'étant pas conditionnée à cette recherche. Nos analyses univariées et

multivariées n'ont retrouvé comme seul facteur prédictif de bonne réponse au traitement le taux de lymphocytes  $\geq 1000/\text{mm}^3$ . Une récente étude [16] de 2017 a rapporté qu'un ratio de polynucléaires neutrophiles / lymphocytes  $\geq 5$  était significativement associé à une moins bonne survie globale et sans progression chez les patients traités par nivolumab. L'explication possible pourrait être qu'un taux élevé de lymphocytes permettrait d'induire une réponse immunitaire plus importante et donc une meilleure réponse tumorale. Une récente étude [17] met en avant l'importance du taux de leucocytes en pré-traitement, comme facteur prédictif de réponse au traitement. Les marqueurs hématologiques tels que le taux de neutrophiles et de monocytes [18] semblent être une piste intéressante dans la prédiction de la réponse à l'immunothérapie. D'autres facteurs prédictifs d'une réponse ont été recherchés dans la littérature [19]. L'essai CheckMate 057 [7] suggère une meilleure réponse chez les patients fumeurs actifs ou anciens, sans que le résultat soit statistiquement significatif. Cela s'expliquerait par le fait que les carcinogènes du tabac facilite l'échappement de la tumeur face au système immunitaire [19]. En effet les carcinogènes diminueraient la reconnaissance immunitaire en favorisant la perte des protéines de classe I du CMH et en limitant la production des protéines anti-apoptotiques. En restaurant l'immunité anti-tumorale des patients fumeurs, la tumeur serait ainsi mieux contrôlée. La charge mutationnelle très importante des cancers bronchique des patients fumeurs semble jouer un rôle dans le succès de l'immunothérapie. L'étude « Exomic and immunogenic » [20] évoquait déjà en 2014, le rôle des mutations somatiques dans la réponse à l'immunothérapie. Les mutations multiples sous l'effet des carcinogènes du tabac entraîneraient la création de néo-antigènes qui amélioreraient la présentation des antigènes par le CMH et donc améliorerait la présentation des antigènes tumoraux aux cellules T. Il en est probablement de même pour le mélanome sous l'effet des rayonnements. Dans notre observation nous ne retrouvons pas de différence

de survie selon l'exposition tabagique ou la présence d'une mutation, du fait d'un trop faible effectif.

Notre étude met également en lumière l'existence d'une proportion non négligeable de patients dont la maladie semble progresser très rapidement sous immunothérapie, lors de la première évaluation. Une analyse post-hoc [21] de l'étude CheckMate 057 a mis en évidence un nombre important (59 patients) de décès précoces (< 3 mois) chez les patients traités par immunothérapie. Tous ces décès étaient liés à une progression rapide de la maladie. Des études sont en cours afin d'identifier plus précisément ce groupe de patients « progresseurs précoces ». [22]. Une étude rétrospective multicentrique récemment publiée [13] portant sur 297 patients non sélectionnés objective 15% de patients hyper progresseurs et met en évidence 2 facteurs significativement associés à une progression rapide : un taux d'albumine bas et un score PS > 1. Parmi nos patients progresseurs rapides, 8 sont porteurs de la mutation KRAS. Une étude récente [23] confirme notre résultat en objectivant une médiane de survie globale plus courte chez des patients mutés KRAS 12C et 12V.

Notre étude comporte plusieurs limites : il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective ce qui limite la validité de nos résultats. Certaines données, notamment les toxicités de grade 1 et 2 sont manquantes, ce qui sous-estime le nombre d'effets secondaires recensés et surestime la tolérance du traitement. Nous avons évalué la réponse au traitement avec l'aide des critères RECIST [24] comme c'est le cas dans les essais de phase III. Des critères IrRC (Immune-related response criteria) [25] puis iRECIST [26] ont été développés pour évaluer les immunothérapies en prenant en compte le risque de pseudoprogession scannographique initiale [27]. Il se peut qu'en évaluant nos réponses selon les critères RECIST, nous ayons sur-estimé les progressions.

Notre étude possède plusieurs forces : il s'agit d'une étude multicentrique dans trois centres hospitaliers des pays de la Loire. Nous avons inclus tous les patients consécutifs présentant

un cancer bronchique non à petites cellules et traités par nivolumab sans critère d'exclusion particulier, en respectant les critères de l'ATU, ce qui permet donc d'avoir des résultats reflétant une population bien moins sélectionnée que celle des études de mise sur le marché. Nous obtenons donc des résultats sur la réalité de l'efficacité du nivolumab dans la pratique quotidienne.

## **CONCLUSION**

Notre étude confirme l'efficacité du nivolumab en traitement du CBNPC chez des patients non sélectionnés avec une réponse observée chez environ un patient sur cinq. L'immunothérapie est un traitement bien toléré, bien qu'il existe une nouvelle classe d'évènements indésirables touchant à l'immunité.

Enfin, au vue du fort pourcentage de patients progressseurs rapides dans notre étude, l'un des enjeux majeurs reste la définition plus précise des patients qui bénéficie au mieux des traitements immunomodulateurs avec l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement et des facteurs prédictifs d'une progression précoce, renforçant aussi l'intérêt de l'évaluation de la réponse par des critères i-RECIST prenant en compte la dimension clinique.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Les cancers en France, Les données, INCa, janvier 2014.
- [2] HAS : juillet 2013 : Les Parcours de Soins / Juillet 2013 / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades- INCa/Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades
- [3] Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2015 ;10:974-84.
- [4] Brahmer JR, Hammers H, Lipson JE. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015 ;11:1307-26.
- [5] Le Fournis S, Gohier P, Urban T, Jeanfaivre T, Hureauux J. Corneal graft rejection in a patient treated with nivolumab for primary lung cancer. *Lung Cancer* 102-2016 ; 28-29
- [6] Brahmer J, Karen L. Reckamp, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373:123-35.
- [7] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-Cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373:1627-39.
- [8] Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017 ; 106 : 1-7
- [9] WCLC 2016. D'après Spigel D et al. Abstract. P3.02c-026, actualisé
- [10] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody,

BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33:2004-12.

[11] WCLC 2016. Herbst R, Garon EB, Kim D, Cho BC et al. Durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. WCLC Vienne 2016. Abstract OA03.07.

[12] ASCO 2017. Areses MC, Campelo R, and al. The real-world experience with nivolumab in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer : a Galician Lung Cancer Group clinical practice. ASCO 2017. Abstract e20564.

[13] ASCO 2017. Crino L, Bidoli P, Delmonte A. Italian cohort of nivolumab Expanded Access Programme (EAP): Preliminary data from a real-world population. ASCO 2017. Abstract 3067.

[14] ASCO 2017. Corny J, Costantini A, Fallet V. Real-life use of nivolumab in non small cell lung cancer: a multicentric cohorte to determine its clinical efficacy and predictive factor of early progression. ASCO 2017. Abstract e20543.

[15] Pillai R. et al. Evaluation of toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small lung cancer. WCLC Vienne 2016. Abstract OA03.06

[16] Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017 ; 106 : 1-7

[17] ELCC 2017. Circulating immune-profile as predictor of outcome in NSCLC patients treated with Nivolumab. Abstract 30PD.

[18] ASCO 2017. Patil P, Khunger M, Rakshit S and al. Pre-treatment hematological markers as a predictive biomarker for survival in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab. ASCO 2017. Abstract 11547.

[19] Shukuya T, Carbone DP. Predictive markers for the efficacy of anti-PD-1/PD-L1

antibodies in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016 ;11:976-88.

[20] Champiat S, Ferte C. Exomics and immunogenics Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *OncoImmunology* 3. Landes Bioscience , January 2014; e27817.

[21] Peters S, Capuzzo F, Horn L, Paz-Ares L et al. Analysis of early survival in patients with Advanced Non-Squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057 . WCLC Vienne 2016. Abstract OA03.05.

[22] Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017 Apr 15;23(8):1920-1928.

[23] ASCO 2017. Sharma N, Stroud C, Walker P. Efficacy of PD-1 inhibitors in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS or EGFR T790M mutations. ASCO 2017. Abstract e20513.

[24] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: revised RECIST Guideline (Version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 ; 45:228-47.

[25] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15:7412-7420.

[26] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152.

[27] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015 ; 33:3541-3.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux.....	12
-----------------------------------	----

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des patients .....	7
Tableau II : Analyse des survies .....	9
Tableau III : Analyse univariée : survie sous nivolumab en fonction de covariables.....	10
Tableau IV : Analyse de la meilleure réponse au nivolumab .....	11
Tableau V : Analyse des progressions sous nivolumab .....	13
Tableau VI : Grade et délai d'apparition des toxicités.....	16

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>VII</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>4</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Caractéristiques de la population .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>2. Survie .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Recherche de facteurs cliniques ou Vibiologiques associés à une meilleure survie.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Réponse tumorale.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Analyse du sous-groupe de patients contrôlés à la censure des données...</b>	<b>15</b>
<b>6. Tolérance.....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>23</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>26</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>27</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>28</b>







## Efficacité et tolérance du nivolumab dans le cancer bronchique chez 118 patients.

### RÉSUMÉ

**Introduction.** L'immunothérapie a démontré son efficacité en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

**Méthodes.** Nous avons analysé rétrospectivement la survie, la réponse thérapeutique, la tolérance et rechercher des facteurs pronostics chez 118 patients consécutifs porteurs d'un CBNPC ayant débuté un traitement par nivolumab en ATU au sein de trois centres hospitaliers des Pays de la Loire.

**Résultats.** Dans notre série, la survie globale était semblable pour les épidermoïdes et les non épidermoïdes (10,0 vs 9,6 mois,  $p=0,90$ ). La survie sans progression était aussi identique dans les deux groupes (2,3 vs 2,3 mois,  $p=0,82$ ). Le taux de réponse était de 19,5% avec un délai de réponse de 2,2 mois. Un taux de lymphocytes  $\geq 1000/\text{mm}^3$  était le seul facteur pronostic favorable identifié. La durée de réponse médiane n'était pas atteinte après 11 mois de traitement. Le taux de toxicité était inférieur à celui rapporté dans les études de phase III. Le pourcentage de progressseurs rapides était de 28,8 %.

**Conclusions.** Notre étude de la vraie vie retrouve des résultats comparables à la littérature en terme de survie, de réponse, mais retrouve moins de toxicités. Un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie est identifié.

**Mots-clés :** inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, immunothérapie, nivolumab, cancer bronchique non à petites cellules, étude rétrospective

### Efficacy and safety of nivolumab in lung cancer in 118 patients

### ABSTRACT

**Background.** Immunotherapy has demonstrated its efficacy as a second-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Methods.** We retrospectively analyzed survival, therapeutic response, tolerance and prognostic factors in 118 consecutive patients with NSCLC who started treatment with nivolumab in ATU in three hospital centers in west France.

**Results.** In our serie, overall survival was similar for squamous and non-squamous (10.0 vs 9.6 months,  $p = 0.90$ ). Progression-free survival was also identical in the two groups (2.3 vs 2.3 months,  $p = 0.82$ ). The response rate was 19.5% with a response time of 2.2 months. A lymphocyte count of  $> 1000 / \text{mm}^3$  was the only favorable prognostic factor identified. The median response time was not reached after 11 months of treatment. The toxicity rate was lower than that reported in the Phase III studies. The percentage of fast progressers was 28.8%.

**Conclusions.** Our study of real life finds results comparable to the literature in terms of survival, response, but finds less toxicity. A predictive factor of response to immunotherapy is identified.

**Keywords :** immunologic checkpoint, immunotherapy, nivolumab, non small cell lung cancer, retrospective study