

IMMUNOUEST : Evaluation de pratiques courantes en Bretagne/Pays de la Loire : bon usage, bénéfiques/risques, pertinence et approche médico-économique des immunothérapies dans le mélanome avancé

F Grudé¹(françoise.grude@ico.unicancer.fr), M Porneuf^{2,3}, Y Le Corre⁴, B Moiteaux⁵, D Le Goupil⁶, N Beneton Benhard⁷, J Egretteau⁸, M Acquitter⁹, L Miglianico¹⁰, E Voog¹¹, E Vuillemin¹², NE Achour¹³, F Appolinaire¹¹, C Bertrand¹⁴, R Bessard¹², E Certain¹⁰, N Cormier¹⁵, C Devys¹⁶, C Fronteau¹⁷, M Gauton¹⁸, L Le Quay⁴, MA Lester¹⁹, JP Metges^{1, 6}, F Riaud²⁰, AM Vidal⁷, M Travers³, F Marhuenda¹, D Déniel Lagadeç¹, JC Maupetit²¹, G Piriou²² et M Pracht^{1, 14, 23}

¹Observatoire dédié au Cancer BPL, ²CH Saint Brieu, ³CH Lannion, ⁴CHU Angers, ⁵Université de Nantes, ⁶CHU Brest, ⁷CH Le Mans, ⁸CHBS Lorient, ⁹CHIC Quimper, ¹⁰CHP Saint Grégoire, ¹¹Centre Jean Bernard Le Mans, ¹²CHBA Vannes, ¹³Clinique Pasteur Brest, ¹⁴Centre Eugène Marquis Rennes, ¹⁵HP Confluent, ¹⁶Institut de Cancérologie de l'Ouest, ¹⁷CHU Nantes, ¹⁸HP Côte d'Armor, ¹⁹CHU Rennes, ²⁰CHD Vendée, ²¹OMEDIT Pays de la Loire, ²²OMEDIT Bretagne et ²³CH Saint Malo.

Observatoire Cancer BPL OMEDIT B et OMEDIT PL

- Créé en 2003 par l'Agence Régionale de Santé
- Collecte les données des établissements publics et privés
- Structure d'évaluation et d'expertise scientifique en cancérologie des OMEDITs Bretagne et Pays de Loire

Introduction

2016 : indication ATU nivolumab/Opdivo® et pembrolizumab/Keytruda®
- traitement des patients en **bon état général (PS ECOG 0-1)**
- **mélanome non opérable ou métastatique** (en 1^{ère} ligne pour les patients sans mutation BRAFV600)

2017 : indication AMM (PS ECOG 0-1 n'est plus requis)
En 2018 : Evaluation rétrospective du bon usage, des pratiques professionnelles et analyse médico-économique en inter-région en 2016 et 2017.

Méthodes

Critères d'inclusion : patients adultes, ne s'opposant pas à l'étude, hors essai, présentant un **mélanome avancé**, traités par **nivolumab** (3 mg/kg tous les 15 jours) ou par **pembrolizumab** (2 mg/kg tous les 21 jours) en **monothérapie** en **2016 et 2017**.

⇒ Suivi minimum : 6 mois (*date de point: 30/06/2018*)

Description de la population

	NIVO	PEMBRO
Nombre de patients	145	177
Sex ratio	52% H / 48% F	52% H / 48% F
Age médian	68 [21-88]	69 [28-94]
≥ 75ans	32%	36%
Ligne de traitement:		
L1	93 (64%)	118 (67%)
L2	35 (24%)	47 (27%)
L3 et +	17 (12%)	12 (6%)
Nb de séances médian	11 [1-59]	7 [1-40]
PS ECOG à initiation du traitement :		
PS 0-1	119 (82%)	144 (81%)
PS 2	8 (6%)	14 (8%)
PS 3-4	9 (6%)	8 (5%)
PS non renseigné	9 (6%)	11 (6%)

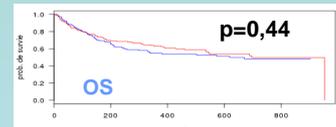
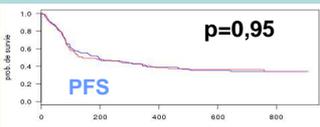
Bon usage du traitement

	NIVO	PEMBRO
Conformité ATU (2016)	78%	84%
Conformité AMM (2017)	97%	97%

Efficacité du traitement

	NIVO	PEMBRO
Meilleure réponse au traitement		
Réponse complète (RC)	21 (14,5%)	33 (18,6%)
Réponse partielle (RP)	35 (24,8%)	39 (22,0%)
Stabilité de la maladie (SD)	20 (13,8%)	12 (6,8%)
Bénéfice Clinique (RC+RP+SD)	76 (52,4%)	84 (47,5%)
Progression de la maladie	50 (34,5%)	56 (31,6%)
Non évaluée (arrêt précoc)		
- Toxicité	1 (0,7%)	6 (3,4%)
- Autres raisons	18 (12,4%)	31 (17,5%)

Données de survie (1)



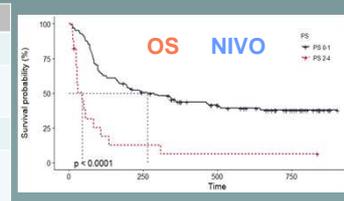
mPFS NIVO = 6,4 mois
mPFS PEMBRO = 4,6 mois
mOS NIVO = 20,3 mois
mOS PEMBRO = 22,8 mois

⇒ Pas de différence statistique en terme de survie (PFS et OS) entre NIVO et PEMBRO et entre la population générale et les sujets âgés (≥ 75 ans)

Données de Survie (2)

➤ Selon l'état général du patient (PS) à l'initiation du traitement :

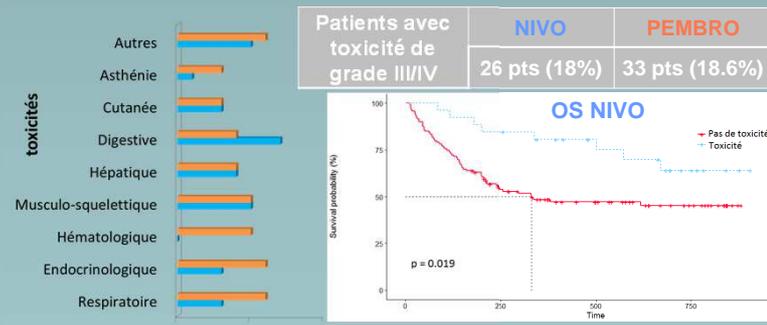
		PS 0-1	PS 2-4	p
NIVO	PFS	9,7 m	1,0	<0,0001
	OS	non atteinte	1,0	<0,0001
PEMBRO	PFS	8,7 m	2,7 m	0,0077
	OS	non atteinte	2,7 m	<0,0001



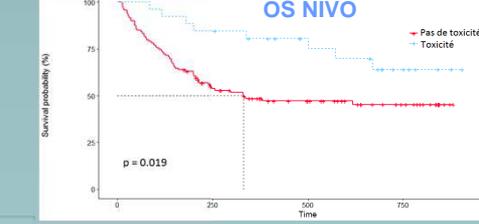
➤ Suivi des patients ayant arrêté le traitement hors Progression :

	NIVO	PEMBRO
Nb de patients ayant arrêté le traitement hors progression	38	51
Nb de patients en RC ayant arrêté le traitement	15 (10 fins de traitement, 2 toxicités; 3 décisions médicales (DM))	26 (14 fins de traitement, 3 tox.; 4 volontés du patient, 5 DM)
Causes d'arrêt		
Nb de patients en RC ayant progressé après arrêt	1 (7%)	8 (31%)
Suivi médian post arrêt du traitement	10,5 mois	7,5 mois
Durée de réponse médiane pour les RC	22,8 mois	19,0 mois

Toxicités de grade III/IV



	NIVO	PEMBRO
Patients avec toxicité de grade III/IV	26 pts (18%)	33 pts (18,6%)



PFS NIVO : différence significative (p=0,019) (données non montrées)

PEMBRO : Pas de différence significative de PFS et d'OS en fonction de la toxicité.

Analyse médico-économique

- Coût moyen d'hospitalisation : 389 € (CH = 403 € / privé = 309 €)
 - Coût moyen d'un transport sanitaire : 31 €
- ⇒ **Coût moyen d'hospitalisation (H) + transport (T) = 417 €**

	NIVO (145 pts)	PEMBRO (177 pts)
Coût d'un traitement (séance + H + T)	3 000 + 417 = 3 417 €	5600 + 417 = 6 017 €
Nb de séances reçues au 30/06/18	2 154	1 711
Coût total	7,4 M€	10,3 M€
Nb de séances reçues pour les patients en bénéfice clinique (BC)	1 779	1 328
Coût total pour les pts en BC	6,1 M€ (82%)	8 M€ (78%)

Conclusion

Les données de cette étude de pratique courante sont cohérentes avec la littérature avec un taux de réponse objective d'environ 40% pour nivolumab et pembrolizumab. Les patients avec un mauvais état général (PS ECOG ≥2) à l'initiation du traitement présentent une survie fortement réduite. Les toxicités de grade III/IV (20%) sont un peu plus élevées qu'attendues et sont associées à des survies prolongées pour le nivolumab. La réponse est prolongée après arrêt des traitements. 80% des coûts de ces traitements sont consacrés aux patients en bénéfice clinique (analyse avant flat dose).