



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2022

N°

Les différentes immunothérapies utilisées en deuxième ligne dans le traitement du cancer bronchique métastatique sont-elles équivalentes ?

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 2 septembre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Chloé DUPLAIN
Né(e) le 13/11/1994
A Vienne

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

**Les différentes immunothérapies utilisées en deuxième ligne dans le traitement du cancer
bronchique métastatique sont-elles équivalentes ?**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 2 septembre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Chloé DUPLAIN
Né(e) le 13/11/1994
A Vienne

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} **Septembre 2021**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Pr Philippe BONNIAUD

Membres :

Pr Marjolaine GEORGES

Pr Laurent MARTIN

Dr Pascal FOUCHER (Directeur de Thèse)

Dr Ayoub ZOUAK

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

Remerciements aux membres de mon jury :

A mon président de jury, Professeur Philippe BONNIAUD

Merci de m'avoir accompagné tout au long de mon internat, ainsi que pour votre apprentissage et votre grande bienveillance.

Merci de toujours donner à toute l'équipe de pneumologie, cette synergie et cette envie de travailler ensemble.

A mon directeur de thèse, Docteur Pascal FOUCHER

Merci de m'avoir guidé dans ce travail de thèse et de m'avoir permis de découvrir le monde de l'oncologie thoracique. Vos connaissances et votre expérience sont connues de tous.

Les scanners « THORACIQUES » n'ont presque plus de secret pour moi !

Au Professeur Laurent MARTIN

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Votre équipe est toujours disponible pour échanger et discuter des cas les plus complexes que nous pouvons rencontrer en oncologie thoracique.

Au Professeur Marjolaine GEORGES

Merci Marjolaine pour tout ce que tu m'as appris. Ta façon méticuleuse de travailler, où rien n'est laissé au hasard, m'a toujours fasciné. Même si tu n'es pas « PIDologue » comme tu dis souvent, j'ai bien du mal à trouver un domaine où tu n'excelles pas.

Au Docteur Ayoub ZOUAK

Cher Ayoub, merci pour ces années à tes côtés. Ta polyvalence en bronchoscopie, en oncologie thoracique et en pneumologie m'a toujours impressionné.

Ta gentillesse, ta bienveillance et ta patience, font de toi un médecin d'exception.

Pour mes collègues et amis :

Aux médecins de pneumologie et d'oncologie thoracique du CHU de Dijon, **Nicolas Favrolt** et **Nicolas Baudouin**, merci pour vos blagues toujours les bienvenues ! Merci **Clément Foignot** pour tout ce que tu m'as appris. Merci **Guillaume Beltramo** (dit Beltraman) pour ta bonne humeur et les cours toujours passionnants que tu nous as fait. Merci à **Jean Christophe Garnier** (JC) et ton œil critique lors de mes poses de VVC aux soins intensifs, (pensée particulière aux nombreux kits que j'ai plié). Merci **Claudio Rabec**, pour tes visites interminables en UARD (mais en musique, ça allait mieux). Merci **Maximilien Spanjaard** pour ta force tranquille. Merci **Amaury Berrier**, tes précieux conseils en UARD m'ont bien aidé. Merci **Annyse Fanton** pour ton encadrement lors de mon premier semestre au CHU. Merci aux **Fleur Marie Quilot**, et **Chems'**, pour ce super semestre en oncologie thoracique.

A l'équipe de la pneumo-oncologie du CHU de Dijon, **JB, Laure, Lucas, Coline, Coralie, Emeline, Fathi** (toujours en dep!), **Najat, Estelle, Alia, Hughes, Léa, Juju, Laura (Demace')**, **Valentine, Laetitia et Camille** (même si vous êtes parties!), **Nava (conda), Emilie, Marion, Manon(s), ma Leroy, Stéphanie, Isa, Claire, les 2 Cocos, Alexe, Christian, Virginie, Nadine (dame Toussaint !)**, et tous les autres

A l'équipe de pneumologie de Mâcon, le **Dr Michaux, le Dr Rossignoli, le Dr Larive** et le **Dr Gonzales**, pour m'avoir accueilli pour mon tout premier semestre et m'avoir appris les bases de la pneumologie. Aux infirmier(e)s et aide-soignant(e)s, **Cindy, Jenifer, Elodie, Laetitia, Christophe, Anthony, Anabelle**, et les autres... Merci pour votre accueil et le bizutage de fin de stage dont je garde un souvenir mémorable !

A mes co-internes de pneumologie, **Astrid** (une poire comme on n'en fait plus), **Camille, Deborah, Jade, Sophie, Pierre T., Anaïs, Guillaume, Louise, Pierre M., Débbie, Eléonore (socle), Anne Claire, Camilia, Antoine, Lucie et Salim**, et aux plus anciens qui sont maintenant grands, **Nicolas, Yoann, Mélanie, Charlotte, Yasmina, Marie-Caroline** et **Nelly**.

A **Robby**, mon binôme de toujours. Merci pour ta bonne humeur permanente et tes blagues, pas toujours drôles ma foi...mais ça, tu le sais. Je garde un souvenir mémorable de tes cookies, refais-en quand tu veux d'ailleurs. Plus qu'un super co-interne, tu es mon ami.

A ma **Clémence** d'amour, ma Clémou, ma coloc de choc, et les souvenirs de notre petite « zonzon » où on se sentait si bien, à ces footings, balades, marchés, et tous ces moments de détente avec toi, qui m'ont fait voir la vie en rose. Aller vive la « fast life »

A **Marion** et **Melchior**, merci pour ces années passées avec vous les amis, et à celles à venir ! Nos débats autour d'un bon verre de vin m'ont toujours fait le plus grand bien. Merci à toi Melchior, pour ton aide dans ce travail de thèse.

A **Amélie**, ma grande stressée. Nous qui pensions que l'internat ne finirai pas, et bien c'est chose faite, et bien faite Docteur Jaq ! Merci à nos soirées badminton, bien que rares qui ont permis de nous défouler.

A **Maroua**, un sacré petit bout de femme. A nos moments de détente post-garde, en ville à Dijon, ou à Mâcon, à refaire le monde et à se raconter les derniers potins.

Aux autres mâconnais, **Marion L, Julien, Emma, Nono, Maël, Caleb, Adèle, Najib, Mégane, Elise, Vincent, Antoine, Maxime, Clément** (Brenot!), **Charly**, une belle brochette de bons vivants avec qui je continue l'aventure pour certains.

A **JB**, à nos virées (lyonnaises), bien que rares et toujours les bienvenues, et à nos moments gastronomiques bien arrosés, où mes hépatocytes ont clairement perdu le combat.

A **Baptiste, Roxane, Alicia, François, Quentin, Catherine, Ragouz', Gwen, Charlotte, Milena, Camille, Marine**, merci pour les soirées jeux, (et leurs règles pas toujours simples), raclette, galette, et paillettes que j'ai passé à vos côtés.

Pour ma famille :

A mes parents, **Odile et Jean Claude**, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Vous avez toujours su me donner confiance en moi et me booster quand j'en avais besoin. Nous avons passé tellement de bons moments en famille, j'attends les autres avec impatience ! Vous êtes des personnes formidables, je vous aime.

A mon frère **Maël**, petit « bibouillet » devenu grand ! A nos soirées Simpson le samedi soir quand les parents n'étaient pas là, merci d'avoir toujours été là, je t'aime.

A **Romane**, et aux parties de mölkky endiablées qui nous attendent, « Et c'est partoche ! »

A ma **Mémé Michèle**, que j'aime tant, qui ne compte jamais ses heures pour nous faire plaisir et nous gâter, à ces moments d'enfance, qui ont l'odeur du gratin dauphinois et le goût du bonheur.

A mon grand-père, **Pépé Dédé**, qui me regarde de là-haut. Ça y est, je vais être docteur, enfin, toi qui m'en parlais tant, tu me manques.

A ma famille, **Joël, Kiki, Pascale, Flo-flo, Steph, Célie, Luna, Axel, et Loris**, et à tous les moments de bonheur qu'on partage tous ensemble quand on se voit, en balade à Lansolat, ou autour d'une bonne tablée.

A **Mémé Christine et Papy Jean Pierre, Sylvia, Laurent, Murielle, Eric, Cyril, Lucas, Ewan, Maxime, Vincent, Nathalie, et Gabriel**, je vous embrasse fort.

A **Steve, Gisèle, Beverley et Arthur, Arlette, Patrick, et Silène**, merci pour ces bons moments passés à vos côtés, et pour les autres à venir.

A **Kilian**, merci de m'avoir soutenu (et supporté !) tout au long de ce travail de thèse. Tu es je le sais, mon pilier, une épaule sur laquelle je pourrai toujours me reposer. Tous les moments les plus simples de la vie, sont merveilleux à tes côtés, et j'ai hâte de continuer l'aventure dans notre chez nous bientôt, je t'aime.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux:.....	12
Liste des figures:.....	13
Abréviations:	14
Avant-propos:.....	15
Introduction:.....	16
Matériel et méthode:	18
Résultats:	20
Discussion:.....	28
Conclusion:	32
Bibliographie:	33

Liste des tableaux:

Tableau 1 : Caractéristiques des patients en fonction de l'immunothérapie (p. 21-22)

Tableau 2 : Tableau descriptif des chimiothérapies de première ligne (p.22)

Tableau 3 : Evolution des patients à la date de point de l'étude (p.23)

Tableau 4 : Analyse descriptive de la survie sans progression, de la survie sans progression clinique et de la survie globale médianes en jours documentées, des patients sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab (p.26)

Tableau 5 : Toxicités selon l'immunothérapie utilisée (p.27)

Tableau 6 : Survie sans progression selon l'âge des patients (> 67 ans ou ≤ 67 ans) sous immunothérapie au cours de l'étude (p.27)

Liste des figures:

Figures 1 : A titre d'exemple, arbre décisionnel de la prise en charge des CBNPC (non épidermoïdes) en 2eme ligne après une 1ere ligne par chimiothérapie. Oncologik 2021 (p.15)

Figure 2 : Schéma représentant l'interaction entre PDL1 et PDL2, et PD1 (p.16)

Figure 3 : Diagramme de flux (p.21)

Figure 4 : Comparaison des SG selon l'immunothérapie, courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier (p.24)

Figure 5 : Comparaison des SSP selon l'immunothérapie, courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier (p.24)

Figure 6 : Comparaison de la SSP sous pembrolizumab, versus nivolumab et atézolizumab combinés, courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier (p.25)

Figure 7 : : Comparaison des SSP sous nivolumab, pembrolizumab, et atézolizumab pour PDL1 ≥ 1 , courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier (p.25)

Figure 8 : Comparaison de la réponse aux ICP, depuis la mise sous immunothérapie jusqu'à progression (p.26)

Abréviations:

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

ICP : inhibiteurs de checkpoint

NEGC : neuro endocrine à grandes cellules

NOS : carcinome bronchique non différencié

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SG : survie globale

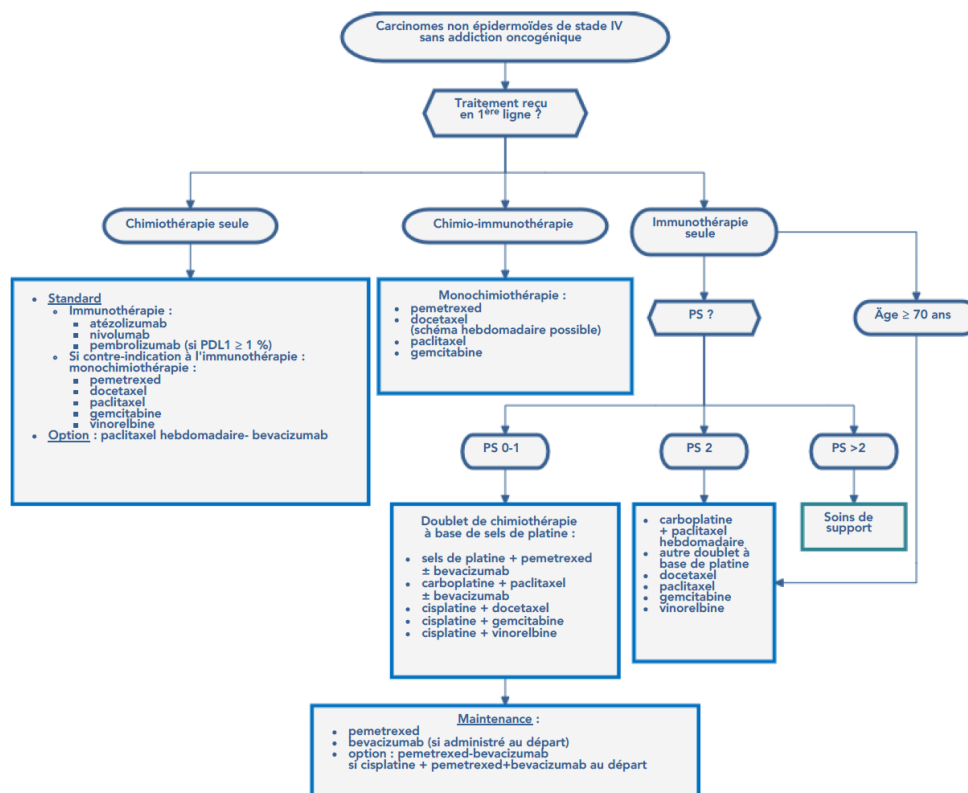
SSP : survie sans progression

TILS : tumor infiltrating lymphocytes/lymphocytes infiltrant la tumeur

Avant-propos:

En France, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer bronchique est de 46 363 par an en 2018. Le cancer bronchique constitue la première cause de mortalité tout cancer confondu chez les hommes, et la survie nette standardisée à 5 ans est de 20 %, tous sexes confondus (1). Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la forme histologique la plus fréquente du cancer bronchique (environ 85 % des cas)(2). Jusqu'en 2016, le traitement des CBNPC de deuxième ligne recommandé était, en l'absence d'addiction oncogénique actionnable, une chimiothérapie de seconde ligne, dont la nature dépendait des molécules utilisées en première ligne : docétaxel, pemetrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non à prédominance épidermoïdes), vinorelbine, erlotinib ou afatinib (uniquement pour les épidermoïdes), dans le respect de leurs AMM, ou toute autre molécule après discussion en RCP (gemcitabine, paclitaxel, éventuellement associé au bevacizumab ...) (3).

Le développement de l'immunothérapie et des anticorps monoclonaux, a permis d'élargir le panel thérapeutique à proposer face aux CBNPC, avec de nouvelles thérapeutiques disponibles en deuxième ligne des CBNPC localement avancés et non accessibles à un traitement local, ou métastatiques (2).



Figures 1 : A titre d'exemple, arbre décisionnel de la prise en charge des CBNPC (non épidermoïdes) en 2ème ligne après une 1ère ligne par chimiothérapie. Oncologik 2021 (2)

Introduction:

L'immunothérapie ou inhibiteur de check point (ICP), agit en stimulant la réponse immunitaire du patient pour détruire la tumeur. Cette thérapeutique est déjà utilisée dans d'autres cancers comme les mélanomes, les cancers coliques ou les tumeurs urothéliales (4). La réponse inflammatoire résulte de la rencontre entre un lymphocyte T et l'antigène présenté par le CMH(5). Deux protéines sont en cause : l'anti *programmed death-1* (PD1), protéine transmembranaire à la surface des lymphocytes T, mais aussi au niveau d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes B, les cellules dendritiques ou encore les TILS, et la protéine PDL1 ou *programmed death-ligand 1*, présente à la surface des cellules tumorales. PD1 peut se lier à PDL1 et PDL2. Cette liaison entraîne une inhibition de l'apoptose des cellules tumorales, induit l'épuisement des Lymphocytes T effecteurs périphériques, et stimule la conversion des Lymphocytes T effecteurs en Lymphocytes T régulateurs, le tout aboutissant à une immunotolérance, propice à la croissance tumorale (4,5)

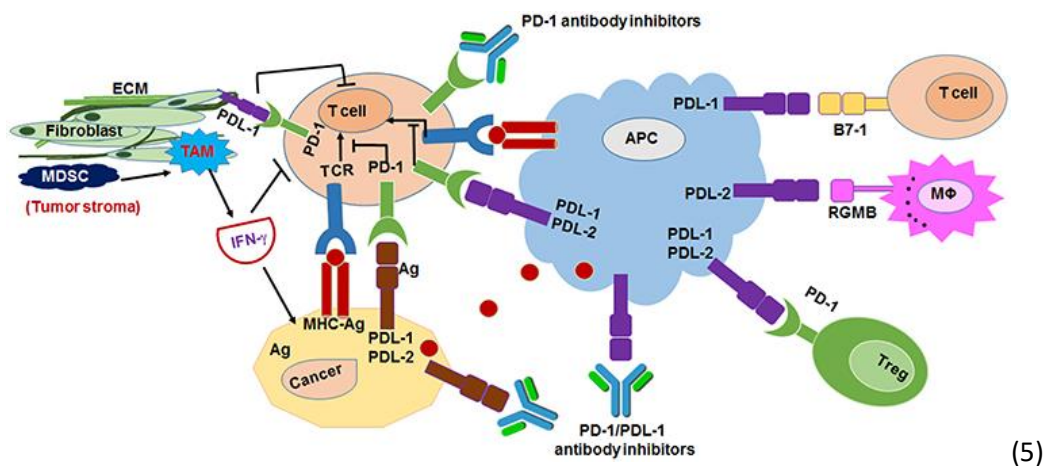


Figure 2 : Schéma représentant l'interaction entre PDL1 et PDL2, et PD1

Inhiber cette interaction joue donc un rôle clé dans le contrôle de la prolifération tumorale. C'est depuis l'automne 2015, que les ICP sont disponibles en pratique courante dans la prise en charge du cancer bronchique (6).

Trois molécules ont déjà montré leur supériorité en termes d'efficacité et de tolérance, comparativement à une chimiothérapie standard, en deuxième ligne de traitement des CBNPC métastatiques ou localement avancés non accessibles à un traitement local (stades IIIB/IV), après échec d'une première ligne de chimiothérapie, chez des patients sans addiction oncogénique (ou antérieurement traités et progressifs) (7–9). Par ordre de commercialisation :

- 1) Le nivolumab (opdivo), anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD1 et bloque son interaction avec PDL1 et PDL2. Administré toutes les deux semaines, à la dose de 3mg/kg puis dans un deuxième temps en flat dose de 240 mg (souvent utilisé hors AMM à 480 mg tous les mois), quel que soit le taux de PDL1, il a montré sa supériorité en deuxième ligne thérapeutique, contre le docétaxel, dans la survie globale des patients avec CBNPC stades IIIB/IV ainsi qu'une meilleure tolérance (9).
- 2) Le pembrolizumab (keytruda), anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, se lie au récepteur PD1 et bloque son interaction avec PDL1. A la dose de 2mg/kg toutes les trois semaines puis dans un deuxième temps de 200 mg en flat dose toutes les 3 semaines ou 400

mg toutes les 6 semaines, pour un taux de PDL1 supérieur ou égale à 1 %, il a montré sa supériorité en deuxième ligne thérapeutique contre le docétaxel dans la survie globale des patients avec CBNPC stades IIIB/IV (7).

- 3) L'atézolizumab (tecentriq), anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1, se lie à la protéine PDL1, et inhibe l'interaction PD1/PDL1. A la dose de 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines, quel que soit le taux de PDL1, il a montré sa supériorité en deuxième ligne thérapeutique, contre le docétaxel dans la survie globale des patients avec CBNPC stades IIIB/IV et une réduction des effets indésirables de grades 3 et 4 (8).

Il y a très peu de données de « vraie vie » dans la littérature comparant au sein d'une population de patients non sélectionnés, la survie globale, la tolérance et l'aspect financier du nivolumab, du pembrolizumab, et de l'atézolizumab, dans les CBNPC métastatiques pré-traités(10), et à notre connaissance pas de données sur le taux de réponse et la survie sans progression observés sous ces différentes immunothérapies. Des études (11,12) comparent de façon indirecte, avec les données des études antérieures (7–9), la SG et la PFS entre nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab. L'étude italienne de Franchi et al, compare au sein d'une même cohorte de patients non sélectionnés, la survie globale et l'aspect coût/efficacité entre le nivolumab, le pembrolizumab et l'atézolizumab dans les CBNPC au stade avancé pré traités. Il n'y est pas montré de différence significative de survie globale entre ces trois traitements (10).

L'objectif de notre travail est de comparer le taux de réponse, la survie globale et la survie sans progression de nos patients sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab, pour éventuellement dégager, dans une population de patients de « vrai vie », des orientations thérapeutiques préférentielles pour la prise en charge des CBNPC progresseurs après une première ligne de chimiothérapie, et ce, en fonction du statut PDL1. Nous nous attachons également à comparer la tolérance de ces trois traitements, ainsi que leurs coûts.

Matériel et méthode:

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) DIJON-BOURGOGNE, de décembre 2015 à décembre 2021.

Nous avons inclus :

- Les patients porteurs d'un cancer bronchique primitif non à petites cellules, de type adénocarcinome, épidermoïde, neuroendocrine à grandes cellules et de type NOS,
- Ayant progressé après une première ligne de chimiothérapie (sans immunothérapie) et ayant reçu une immunothérapie seule de deuxième ligne, dans le service d'Oncologie Thoracique
- De stade tumoral III non accessible à un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) ou IV
- Agés 18 ans ou plus.

Nous avons exclu :

- Les cancers autres que des cancers bronchiques primitifs (mésothéliome, tumeurs sarcomatoides, cancers de primitif non connu)
- Les patients accessibles à un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) après leur première ligne de chimiothérapie
- Les patients recevant un autre traitement oncologique systémique que le nivolumab, le pembrolizumab ou l'atézolizumab en deuxième ligne
- Les patients inclus dans un protocole de recherche
- Les patients avec données manquantes ne permettant pas un recueil complet

Traitements à l'étude en deuxième ligne :

Première immunothérapie commercialisé dans cette indication, le nivolumab en perfusion intra veineuse, en dose poids à 3mg/kg toutes les deux semaines dans un premier temps puis en flat dose de 240 mg toutes les deux semaines (ou 480 mg toutes les 4 semaines hors AMM, notamment pendant la pandémie à Sars-Cov 2, pour limiter les venues des patients en hospitalisation de jour), le pembrolizumab en perfusion intra veineuse, également en dose poids à son début de commercialisation à 2mg/kg toutes les trois semaines puis en flat dose de 200 mg toutes les trois semaines, ou 400 mg toutes les six semaines, et enfin l'atézolizumab en perfusion intra veineuse, à la posologie de 1200 mg toutes les trois semaines.

Recueil de données :

Nous avons recensé le sexe, l'âge et la date de naissance, le tabagisme et le nombre de paquet année, l'histologie (adénocarcinome, épidermoïde, neuroendocrine à grande cellule, non différencié type NOS), les addictions oncogéniques et biologie moléculaire (statuts PDL-1, mutation EGFR, ALK, ROS 1, amplification de MET, mutation TP 53, infiltrat CD8 +, KRAS, BRAF, statut RB1, HER2), la présence ou non de localisations secondaires cérébrales, la réalisation ou non d'une radiothérapie (sur le primitif tumoral et/ou cérébrale) ou d'une chirurgie en première ligne. Le performans status avant la première ligne de traitement était renseigné, ainsi que le type de traitement en première ligne. La réalisation d'un traitement de maintenance après une première ligne et/ou d'une surveillance au cours du traitement était renseigné. Le type d'immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab) la date de début, la fréquence d'administration, la dose (dose poids, flat dose, double dose), et le nombre de cure ont été recensés.

Un patient était jugé répondeur à l'immunothérapie, si dès la mise en place du traitement, il présentait : une stabilisation de sa maladie ; ou une diminution (en taille, et/ou en nombre) des lésions ; ou une évolution hétérogène de sa maladie, avec des lésions qui pouvaient diminuer en taille, alors que d'autres se majoraient (répondeur partiel). La réponse dite complète au traitement correspondait à une disparition des lésions tumorales visibles sur le scanner de réévaluation au cours du suivi. Nous avons calculé le coût médicamenteux pour chaque immunothérapie, en euros.

Les toxicités de chaque immunothérapie ont été rapportées, ainsi que leurs grades, et la nécessité ou non de stopper le traitement si le grade de sévérité de la toxicité l'imposait. La date de progression, la présence d'une pseudo progression et le type de progression (locale, loco régionale ou à distance) sous immunothérapie ont été pris en compte. Nous avons différencié la progression scanographique de la progression clinique sous immunothérapie. La progression clinique représentait le moment dans le suivi où le patient présentait une altération significative de son état général nécessitant un changement de ligne thérapeutique. Un traitement de troisième ligne, une poursuite de l'immunothérapie, ou la mise en place de soins de confort pouvaient être envisagés selon la réponse à l'immunothérapie et l'état général du patient. La date de fin de suivi, ou le cas échéant, le décès du patient, ont été notifiés.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal, composite, est la différence éventuelle de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP), entre nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab chez les patients de l'étude. Le résultat est donné en nombre de jours, et visualisé sur des courbes de survie.

Le critère de jugement secondaire également composite, comprend la différence de SSP et de SG entre nivolumab et atézolizumab associés, et pembrolizumab, pour un statut PDL1 positif ; la différence de coût du médicament entre chaque immunothérapie ; la sécurité et la tolérance de chaque immunothérapie. Nous étudions également parmi notre cohorte de patient, quels peuvent être les facteurs prédictifs de bonne réponse à l'immunothérapie.

Analyses statistiques et méthodologie :

Nous avons utilisé le logiciel de statistique p-value pour réaliser nos analyses descriptives. Les tests Chi-2, Kruskal-Wallis, Fisher, Welch, Wilcoxon rank et Mann-Whitney ont été utilisés par le logiciel pour obtenir les résultats descriptifs. Les résultats sont présentés avec des médianes (premier quartile-troisième quartile) Les courbes de survies ont été faites sous RStudio et analysées avec la méthode de Kaplan Meier. Nous avons déterminé les survies globales et survie sans progression entre les immunothérapies nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab, et stratifié les résultats pour certaines courbes en fonction du statut PDL1. Les résultats étaient considérés comme significatifs si la valeur p était inférieure ou égale à 0,05.

Résultats:

De décembre 2015 à décembre 2021, 423 patients ont reçu de l'immunothérapie au cours de leur prise en charge dans le service d'oncologie thoracique du CHU de Dijon. 177 patients ont reçu une immunothérapie en deuxième ligne. 12 patients ont été exclus : 5 patients car porteurs d'un autre diagnostic qu'un carcinome bronchique (2 mésothéliomes, 2 cancers dont le primitif n'était pas connu et une tumeur sarcoïmatoïde), 4 patients du fait de données manquantes, 1 patient car faisant partie d'un protocole thérapeutique d'étude et 2 patients car porteurs de tumeurs localement avancées et accessibles à un traitement local. 165 patients étaient éligibles et ont été inclus dans l'analyse, répartis en 3 groupes : 86 patients dans le groupe nivolumab, 50 patients dans le groupe pembrolizumab et 29 patients dans le groupe atézolizumab.

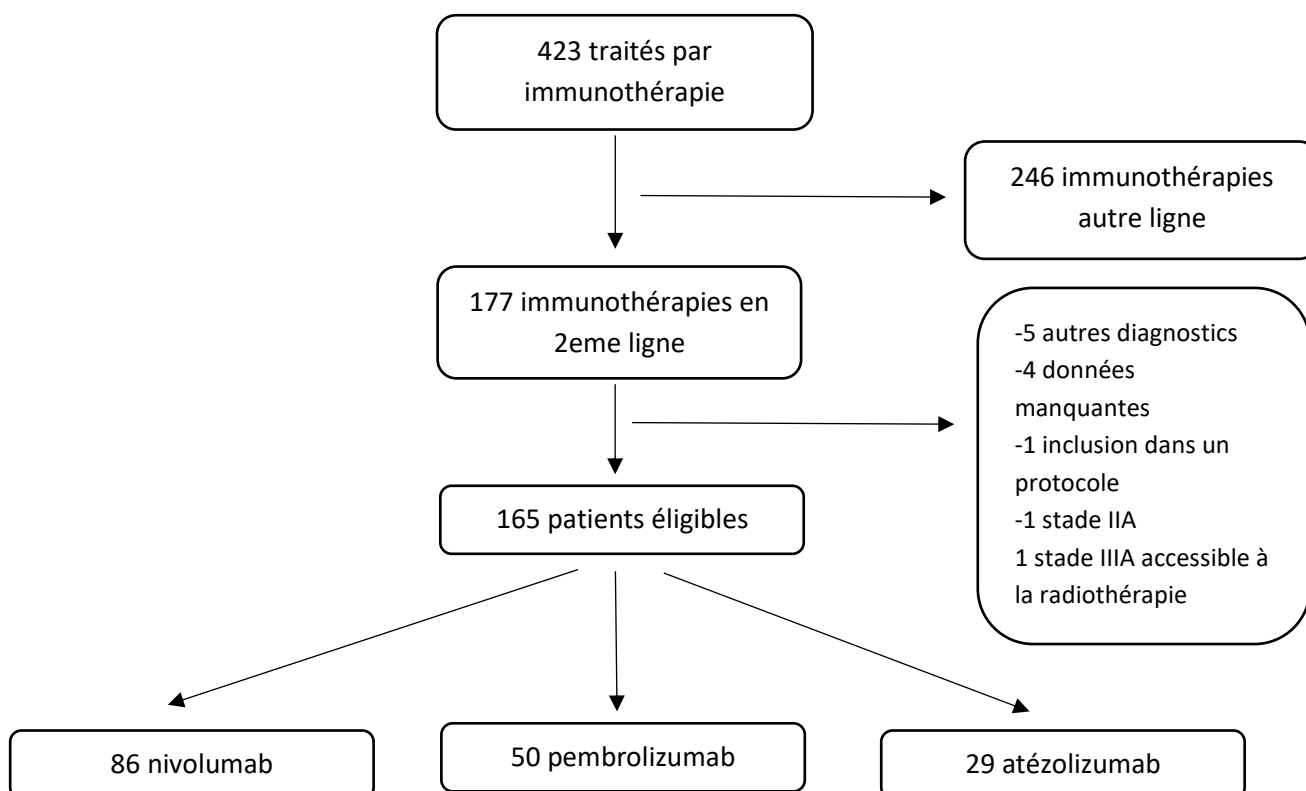


Figure 3 : Diagramme de flux

1) Caractéristiques démographiques générales : (Tableau 1)

Les patients présentent un âge médian de 67 [60.0; 74.0] ans, sont en majorité des hommes (n = 122, 74%), le plus souvent porteurs d'un adénocarcinome (n = 110, 67%), moins fréquemment d'un carcinome épidermoïde (n = 48, 29%), et rarement d'un carcinome type NOS (n = 3, 1,8%) ou d'une tumeur NEG (n = 4, 2,4%). La plupart (n = 155, 94%) sont fumeurs actifs ou sevrés, avec un nombre de paquet année moyen de 36.5 par patient fumeur. Un taux de PDL1 positif est retrouvé chez 69 patients (41%), parmi lesquels 16 (23% des PDL-1 positifs) ont un taux ≥ 50 %. Nous avons aussi recensé les statuts BRAF (1 patient dans le groupe pembrolizumab), HER2 (1 patient dans le groupe atézolizumab), P53 (2 patients dans le groupe nivolumab, 2 patients dans le groupe pembrolizumab et 1 patient dans le groupe atézolizumab), et MET (1 patient dans le groupe nivolumab, 1 patient dans le groupe pembrolizumab et 2 patients dans le groupe atézolizumab).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients en fonction de l'immunothérapie

		nivolumab (n = 86)	pembrolizumab (n = 50)	atézolizumab (n = 29)	n	p
Age, médian [Q25-75]		69.0 [61.1 - 75.0]	66.0 [57.5 - 71.6]	62.0 [59.0 - 69.0]	165	0.16
Sexe, n	Femmes	22 (26%)	11 (22%)	10 (34%)	43	0.47
	Hommes	64 (74%)	39 (78%)	19 (66%)	122	-
Tabagisme, n	Non	5 (5.8%)	2 (4%)	3 (10%)	10	0.55
	Oui	81 (94%)	48 (96%)	26 (90%)	155	-
PDL1, n	Négatif	61 (71%)	0 (0%)	19 (66%)	80	<0.001
	1-49%	9 (10%)	34 (67%)	10 (34%)	53	-
	≥50%	0 (0%)	16 (32%)	0 (0%)	16	-
	Non connu	16 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	16	-
Histologie, n	ADK	55 (64%)	35 (70%)	20 (69%)	110	0.8
	Epidermoïde	25 (29%)	14 (28%)	9 (31%)	48	-
	NEGC	4 (4.7%)	0 (0%)	0 (0%)	4	-
	Indifférencié, type NOS	2 (2.3%)	1 (2%)	0 (0%)	3	-
Localisation cérébrale, n	Non	52 (60%)	38 (76%)	22 (76%)	112	0.1
	Oui	34 (40%)	12 (24%)	7 (24%)	53	-
Infiltrat CD8, n	Négatif	3 (3.5%)	0 (0%)	2 (6.9%)	5	0.52
	Léger	8 (9.3%)	7 (14%)	4 (14%)	19	-
	Modéré	1 (1.2%)	1 (2%)	0 (0%)	2	-
	Non connu	74 (86%)	42 (84%)	23 (79%)	139	-
ALK, n	Négatif	80 (93%)	45 (90%)	29 (100%)	154	0.36
	Positif	1 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1	-
	Non connu	5 (5.8%)	5 (10%)	0 (0%)	10	-
EGFR, n	Négatif	79 (92%)	43 (86%)	28 (97%)	150	0.53
	Positif muté	2 (2.3%)	1 (2%)	0 (0%)	3	-
	Non connu	5 (5.8%)	6 (12%)	1 (3.4%)	12	-
K RAS, n	Négatif	59 (69%)	27 (54%)	15 (52%)	101	0.14

	Positif	19 (22%)	14 (28%)	12 (41%)	45	-
	Non connu	8 (9.3%)	9 (18%)	2 (6.9%)	19	-
ROS1, n	Négatif	81 (94%)	45 (90%)	29 (100%)	155	0.2
	Non connu	5 (5.8%)	5 (10%)	0 (0%)	10	-
Statut RB1, n	Muté	83 (97%)	50 (100%)	29 (100%)	162	0.83
	Wild type	2 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2	-
	Non connu	1 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1	-

2) Chimiothérapies en première ligne :

Plus de 92% des patients ont reçu une première ligne de chimiothérapie comportant un doublet avec sel de platine. L'association la plus fréquemment retrouvée est celle du cisplatine avec le pemetrexed (63 patients soit 38% de la population d'étude). Le résumé des caractéristiques des traitements se trouve dans le tableau 2.

Tableau 2 : Tableau descriptif des chimiothérapies de première ligne

Type de chimiothérapie	Nombre de patients traités
cisplatine et pemetrexed	63
carboplatine et pemetrexed	19
carboplatine et gemcitabine	13
cisplatine et gemcitabine	6
gemcitabine monothérapie	10
carboplatine et paclitaxel	33
cisplatine et vinorelbine	1
carboplatine et étoposide	2
cisplatine et docétaxel	12
carboplatine et docétaxel	3
docéaxel monothérapie	1
vinorelbine	1
afatinib	1

3) Nombre de cures d'immunothérapie, cout estimé des thérapeutiques et évolution des patients au cours du suivi :

Le nombre de cure moyen d'immunothérapie sur la totalité des patients de l'étude est de 12 cures ($\pm 18,1$): 12.1 cures (± 21.4) pour le groupe nivolumab, 14,2 cures (± 15.9) pour le groupe pembrolizumab, 8 cures (± 9.21) pour le groupe atézolizumab. Le coût moyen du traitement (médicament exclusivement), toutes immunothérapies confondues sur la durée de suivi de l'étude, est de 49 809 euros, avec un coût moyen estimé de 30 396 euros dans le groupe nivolumab, 95 344 euros dans le groupe pembrolizumab, 28 867 euros dans le groupe atézolizumab sur la durée de suivi de l'étude.

Le coût moyen du traitement par le médicament seul des patients encore en vie à la date de point de l'étude, représente 85 832 euros, et c'est au sein du groupe pembrolizumab qu'il y a la plus grande proportion de patients vivants à la date de point de l'étude (60 % du groupe pembrolizumab encore en vie à la date de point de l'étude). Le coût moyen du traitement par le médicament seul des patients décédés à la date de point de l'étude, représente 16 718 euros.

Sur les 86 patients du groupe nivolumab, 22 (26%) ont poursuivi le traitement jusqu'à la date de point de l'étude, 29 (34%) l'ont arrêté, et 35 (41%) ont reçu un traitement de 3eme ligne sur progression tumorale. 48 patients (56%) sont décédés. Sur les 50 patients ayant reçu du pembrolizumab, 19 (38%) ont poursuivi le traitement jusqu'à la date de point de l'étude, 21 (42%) l'ont arrêté, et 10 (20%) ont reçu un traitement de 3eme ligne sur progression tumorale. 20 patients (40%) sont décédés. Enfin sur les 29 patients recevant de l'atézolizumab, 4 (14%) ont pu poursuivre le traitement jusqu'à la date de point de l'étude, 14 (48%) l'ont arrêté, et 11 (38%) ont reçu un traitement de 3eme ligne sur progression tumorale. 18 patients (62%) de ce groupe sont décédés. Les données sont disponibles dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Evolution des patients à la date de point de l'étude :

		nivolumab (n = 86)	pembrolizumab (n = 50)	atézolizumab (n = 29)	n	p
Etat du patient, n	Décédés	48 (56%)	20 (40%)	18 (62%)	86	0.1
	Vivants	38 (44%)	30 (60%)	11 (38%)	79	-
Evolution, n	Progression et mise en place d'un traitement 3è ligne *	35 (41%)	10 (20%)	11 (38%)	56	0.046
	Immunothérapie poursuivie **	22 (26%)	19 (38%)	4 (14%)	45	-
	Arrêt de l'immunothérapie pour mise en soins palliatifs ***	22 (26%)	16 (32%)	10 (34%)	48	-
	Arrêt de l'immunothérapie pour toxicité, mise sous corticoïdes****, ou souhait du patient	7 (8%)	5 (10%)	4 (14%)	16	

*si progression tumorale et état général permettant la poursuite d'un traitement curatif

** en l'absence de progression tumorale connue, ou de persistance d'un bénéfice clinique, poursuite de l'immunothérapie en cours

***si altération de l'état général ne permettant pas la poursuite d'un traitement curatif

****corticothérapie sur progression cérébrale seule, à dose supérieure à 10 mg par jour d'équivalent prednison, contre indiquant la poursuite de l'immunothérapie

4) Evaluation de la SSP, de la SG et de la réponse thérapeutique sous immunothérapies :

On ne note pas de différence significative de survie globale entre les groupes nivolumab, atézolizumab et pembrolizumab (p=0,089), même si les survies sous pembrolizumab et atézolizumab semblent assez différentes (Figure 4).

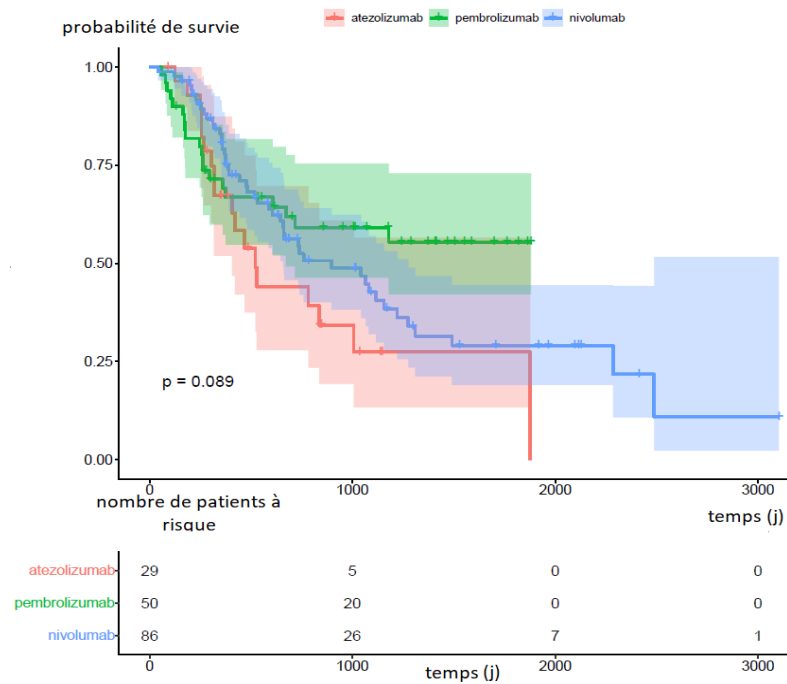


Figure 4 : Comparaison des SG selon l'immunothérapie, courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier

On note une survie sans progression significativement meilleure dans le groupe pembrolizumab comparativement aux groupes nivolumab et atézolizumab ($p=0,025$), ces deux dernières immunothérapies étant très superposables (Figure 5).

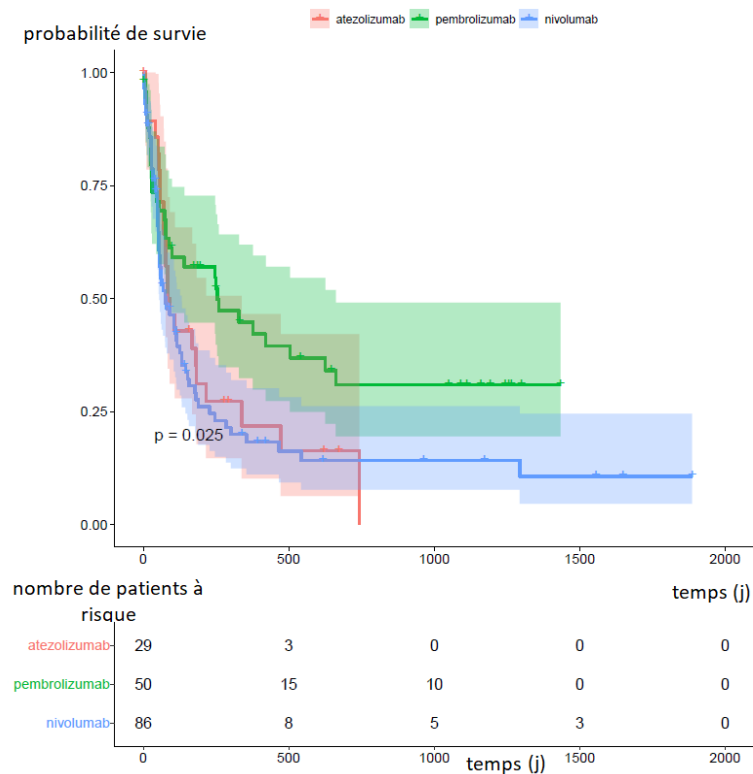


Figure 5 : Comparaison des SSP selon l'immunothérapie, courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier

On note de même une différence significative de survie sans progression en faveur du groupe pembrolizumab, comparativement aux données combinées des groupes nivolumab et atézolizumab ($p = 0,0079$) (Figure 6).

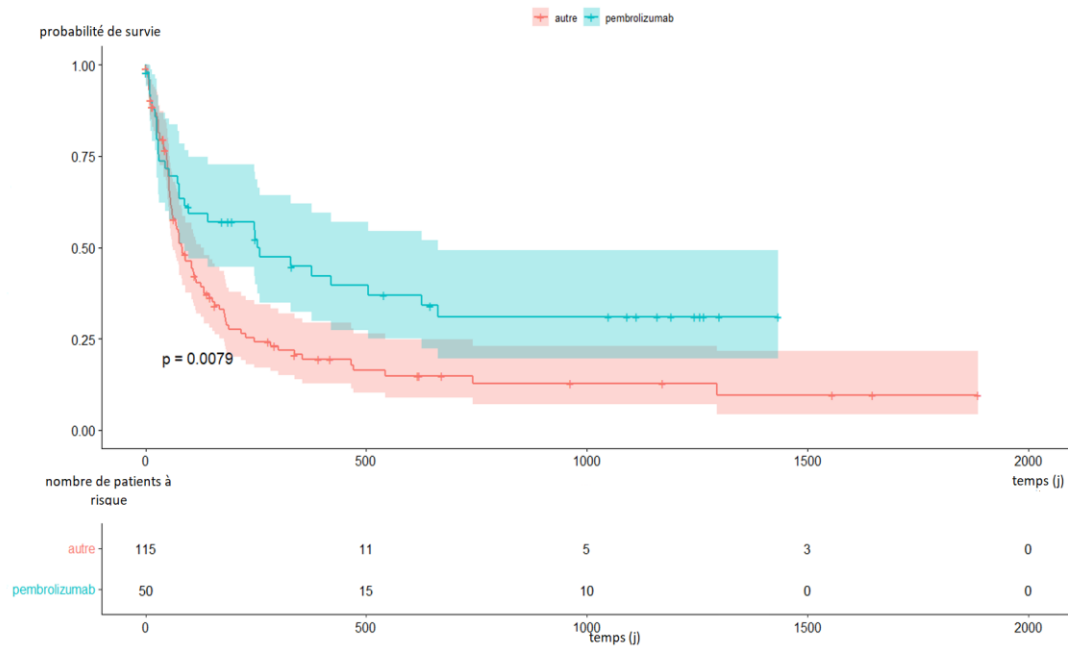


Figure 6 : Comparaison de la SSP sous Pembrolizumab, versus Nivolumab et Atezolizumab combinés, courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier

Lorsque l'on compare la survie sans progression pour un taux de PDL1 positif, on ne note pas de différence significative de la survie sans progression entre les 3 groupes ($p=0,25$) (Figure 7).

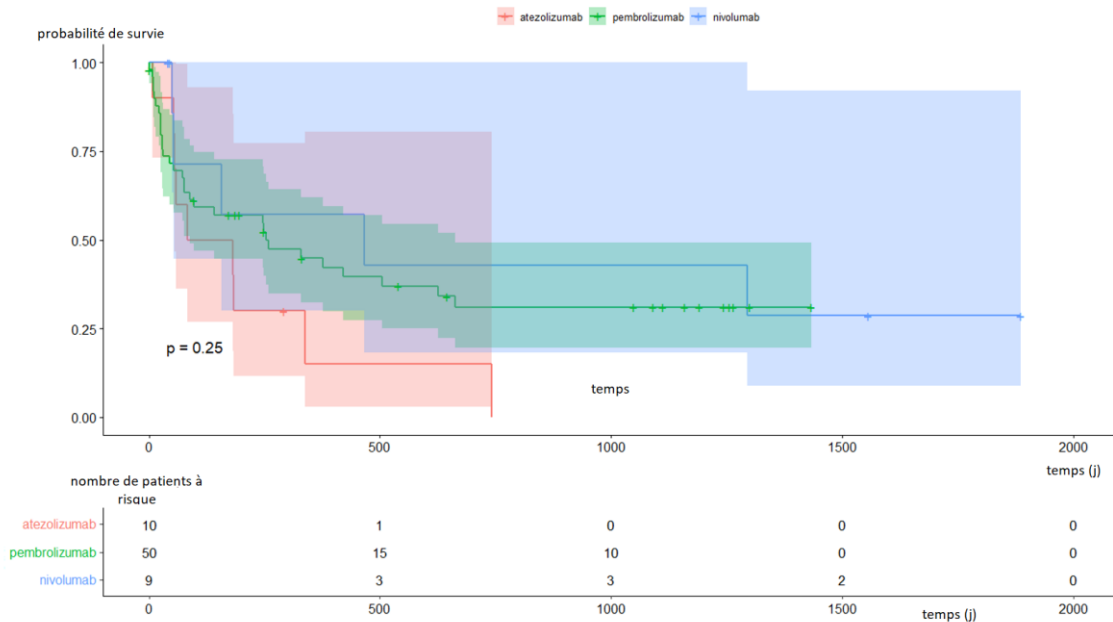


Figure 7 : Comparaison des SSP sous nivolumab, pembrolizumab, et atézolizumab pour PDL1 ≥ 1 , courbe de survie avec la méthode de Kaplan Meier

Tableau 4 : Analyse descriptive de la survie sans progression, de la survie sans progression clinique et de la survie globale médianes en jours documentées*, des patients sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab

	nivolumab n = 86	pembrolizumab n = 50	atézolizumab n = 29	n	p
SSP (j) médiane [Q25-75]	61.0 [33.0; 150]	190 [28.5; 604]	84.0 [56.0; 216]	165	0,0426
SSP clinique (j) médiane** [Q25-75]	59.0 [34.8; 156]	190 [28.5; 604]	84.0 [53.0; 278]	165	0,0427
Survie globale (j) médiane [Q25-75]	596 [355; 1077]	644 [263 ;1351]	407 [284 ;837]	165	0,279

*par radio thoracique, scanner thoracique, modification de l'examen clinique (adénopathies, nodules cutanés...)

**PFS clinique correspondant à la date à laquelle le patient présente des caractéristiques amenant le clinicien à un changement de ligne

On note un taux de réponse (partielle ou complète) au traitement de 38 % (62 patients) toute immunothérapie confondue sur l'ensemble de la population d'étude. Les taux de réponse sont de (26/165) 15,7 %, (27/165) 16,3 % et (9/165) 5,4 % pour le nivolumab, le pembrolizumab et l'atézolizumab respectivement. Dix-sept patients restent répondeurs au traitement après 2 ans de suivi (dont 10 dans le groupe pembrolizumab). Seul 1 patient, sous nivolumab, garde une réponse complète sous traitement après 5 ans de suivi.

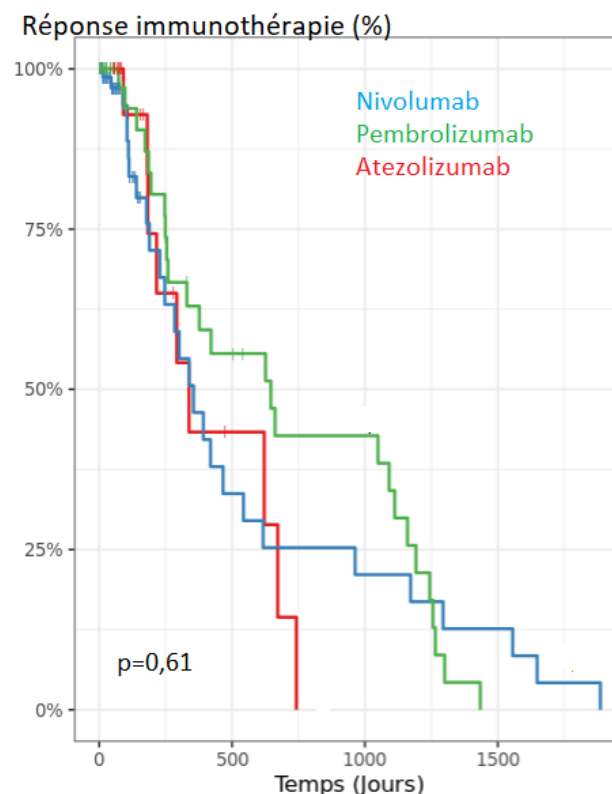


Figure 8 : Comparaison de la réponse aux ICP, depuis la mise sous immunothérapie jusqu'à progression

5) Effets indésirables et tolérance des immunothérapies :

Dans notre étude, 98 patients (59%) ont présenté au moins une toxicité liée à l'immunothérapie. Parmi eux, 68 patients (41%) ont présenté une dysthyroïdie. Les taux de survenue de toxicités de grade ≥ 3 sont de 10,2%, 6,12%, et 3,1% respectivement sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab. Nous retrouvons 8 hépatites cholestasiques (1 dans le groupe atézolizumab, 2 dans le groupe pembrolizumab et 5 dans le groupe nivolumab), 5 hépatites cytolytiques (1 dans le groupe pembrolizumab et 4 dans le groupe nivolumab), 5 pneumopathies (1 dans le groupe atézolizumab et 2 dans les groupes pembrolizumab et nivolumab), 2 péricardites dans le groupe nivolumab, 3 colites (1 dans le groupe atézolizumab et 2 dans le groupe nivolumab), 1 réaction allergique dans le groupe atézolizumab, 1 atteinte articulaire dans le groupe pembrolizumab, 7 toxicités cutanées (3 dans le groupe nivolumab et 2 dans les groupes atézolizumab et pembrolizumab). Vingt-deux traitements ont été stoppés pour réaction indésirable grave (3 dysthyroïdies, 2 péricardites, 3 hépatites cholestasiques, 1 pseudo érysipèle, 1 pemphigoïde bulleuse, 3 pneumopathies, 1 rhumatisme inflammatoire, 4 hépatites cytolytiques, 3 colites et 1 réaction allergique). On ne retrouve pas de différence significative de survenue de toxicités entre les 3 groupes. (Tableau 5)

Tableau 5 : Toxicités selon l'immunothérapie utilisée

		nivolumab (n = 86)	pembrolizumab (n = 50)	atézolizumab (n = 29)	n	p
Toxicité, n	Non	70 (81%)	42 (84%)	23 (79%)	135	0.86
	Oui	16 (19%)	8 (16%)	6 (21%)	30	-
Dysthyroïdies, n	Non	49 (57%)	31 (62%)	17 (59%)	97	0.85
	Oui	37 (43%)	19 (38%)	12 (41%)	68	

6) Survie selon l'âge et le statut tabagique :

L'âge médian de notre population d'étude est de 67 ans, c'est l'âge que nous avons choisi pour étudier la réponse à l'immunothérapie. A titre indicatif, l'âge médian du diagnostic du cancer bronchique chez l'homme en 2018 est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme (13). Dans notre étude, 73 patients (44%) sont âgés de 67 ans ou moins, et on ne note pas de différence de survie sans progression mais seulement une tendance à une meilleure SSP dans le groupe ≤ 67 ans, (SSP médiane de 84.0 jours [50.0; 329], $p=0,2$) (Tableau 6). On ne retrouve pas de différence significative de la survie sans progression en fonction du statut tabagique.

Tableau 6 : Survie sans progression selon l'âge des patients (> 67 ans ou ≤ 67 ans) sous immunothérapie au cours de l'étude

	≤ 67 ans (n = 73)	> 67 ans (n = 92)	n	p
SSP (j), médiane [Q25-75]	84.0 [50.0; 329]	82.5 [28.0; 224]	165	0,2

Discussion:

A notre connaissance, ce travail est le premier à comparer de façon directe la survie globale et la survie sans progression de patients en « vraie vie » avec CBNPC prétraité localement avancé ou métastatique, sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab en deuxième ligne de traitement. Il a été motivé par une impression clinique « défavorable » des praticiens du service quant aux réponses et survies des patients sous anti PDL1 (atézolizumab), par comparaison avec l'expérience acquise des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) depuis 2015.

Nous avons mis en évidence :

- Un taux de réponse inférieur dans le bras atézolizumab par rapport aux groupes nivolumab et pembrolizumab.
- Une survie sans progression significativement meilleure dans le groupe pembrolizumab, comparativement aux groupes nivolumab et atézolizumab.
- Une absence de différence de survie globale entre les 3 groupes.
- Une absence de différence significative de survie sans progression entre les 3 groupes, lors des analyses à taux de PDL1 ≥ 1 .
- Une absence de différence de survenue d'événements indésirables dans les 3 groupes.
- La tendance à un coût médicamenteux plus important dans le groupe pembrolizumab, comparativement aux groupes atézolizumab et nivolumab.

1) Comparaison des données de survie sans progression et de survie globale avec la littérature :

Nous avons montré un gain de survie sans progression en faveur du pembrolizumab comparativement au nivolumab ou à l'atézolizumab. Cette conclusion se renforce avec les analyses de survie réalisées en combinant les groupes nivolumab et atézolizumab, où nous notons une nette supériorité en termes de survie sans progression en faveur du pembrolizumab (Figure 6, $p = 0,0079$). Les patients sont traités moins longtemps par atézolizumab, laissant penser qu'ils échappent plus rapidement au traitement dans ce groupe ou présentent une altération de l'état général plus précoce (avec un taux de toxicité moins important).

Dans notre étude, le taux de réponse des patients sous nivolumab est de 15,7 %, de 16,3 % sous pembrolizumab et de 5,4 % sous atézolizumab. Ces résultats sont finalement comparables à ceux de la littérature et aux études princeps, excepté vis-à-vis de l'atézolizumab, qui présente un taux de réponse 2 fois moins bon dans notre travail. La méta-analyse de Passiglia et *al.*, comparant les données combinées des études OAK, Checkmate 017 et 057, et KEYNOTE-010, ne montre pas de différence significative de SSP ou SG entre les trois traitements. Nivolumab et pembrolizumab sont associés à un meilleur taux de réponse comparativement à l'atézolizumab, avec des taux respectivement à 19 %, 15,5 % et 13,6 %. (11). L'étude de Franchi et *al.*, étudiée sur une cohorte de 1607 patients porteurs d'un CBNPC prétraité à un stade avancé, la survie globale sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab, et n'a pas montré de différence significative en terme de survie (10).

Les analyses de survie pour un taux de PDL1 ≥ 1 , ne montrent pas de meilleure survie sans progression pour les patients PDL1 positifs traités par pembrolizumab (courbes plutôt en faveur du nivolumab, bien que non significatif, figure 7, $p = 0,25$), ce qui ne justifie probablement pas son utilisation un peu systématique chez les patients PDL1 positifs, quel que soit le taux, au détriment des deux autres traitements. Toutefois de façon indirecte, Peng et *al.* ont montré dans une méta analyse

qui compare l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du nivolumab et du pembrolizumab dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques progressant après au moins une ligne de traitement, qu'il n'y avait pas de différence significative de survie globale ou de survie sans progression entre ces deux traitements, quel que soit le taux de PDL1, mais que pour un taux de PDL1 $\geq 50\%$, il existe une amélioration significative du taux de réponse objective (OR : 2.58, 95% CI, 1.22–5.49) en faveur du pembrolizumab (12).

Nous avons comparé les durées de survie sans progression « cliniques » sous immunothérapie, et on note, indépendamment de la progression scanographique, un résultat qui conforte notre impression globale de clinicien, et qui est celui d'une tendance à l'altération de l'état général plus précoce de nos malades sous atézolizumab, avec des résultats à la limite de la significativité ($p=0,052$). Un des arguments en faveur d'une moins bonne réponse sous anti PDL1, est qu'il n'a aucune action sur PD1 ou PDL2, laissant ces deux voies disponibles pour favoriser la prolifération tumorale (8,14). L'étude de Duan et *al.* a montré dans une méta-analyse regroupant 19 études, une moins bonne SG des anti PDL1 face aux anti-PD1, mais une tolérance non différente entre les 2 classes d'ICP (15).

2) Toxicités selon les immunothérapies :

La dysthyroïdie est la toxicité la plus fréquemment retrouvée dans notre étude, touchant 41 % des patients de l'étude. Il s'agit de l'événement indésirable le plus souvent rencontré lors de l'utilisation d'un ICP (16). De façon générale, les toxicités sont apparues plus sévères et plus fréquentes dans les groupes nivolumab et pembrolizumab, comparativement au groupe atézolizumab, avec un taux de survenue de toxicités de grade ≥ 3 respectivement de 10,2%, 6,12%, et 3,1% sur la population d'étude. Les toxicités mises en évidence dans notre étude reflètent les toxicités déjà montrées dans la littérature. En effet, nous retrouvons d'avantage de toxicités digestives et hépatiques dans le groupe nivolumab, et d'avantage de pneumopathies et d'atteintes articulaires dans le groupe pembrolizumab (7,9). L'asthénie est la principale toxicité présentée au sein du groupe thérapeutique atézolizumab, faisant de ce dernier le traitement le mieux toléré dans notre étude. C'est aussi la toxicité la plus fréquemment retrouvée au sein de l'étude POPLAR de Fehrenbacher et *al.*, qui compare la sécurité d'utilisation du docétaxel et de l'atézolizumab des patients traités pour un CBNPC de stade IIIB/IV. Les événements de grade ≥ 3 y sont, comme dans notre étude, peu fréquents, avec une incidence de survenue de 1 à 3% sur la population étudiée (17). L'étude de Shankar et *al.* présentant les facteurs prédictifs de développement d'événements indésirables sous ICP, identifie un lien direct entre la durée du traitement par ICP et le développement de toxicités (18). Cette meilleure tolérance apparente de l'atézolizumab face aux anti-PD1 dans notre étude, peut donc venir du fait que les patients ont été traités moins longtemps dans le groupe atézolizumab.

3) Impact financier :

En 2015 en France, avant l'ère de l'immunothérapie, le coût total de traitement d'un patient porteur d'un CBNPC sur une période de deux ans de suivi représentait 25 063 euros (19). Le coût total de traitement par Pembrolizumab sur 2 ans de suivi dans l'étude Keynote 010 est quant à lui estimé à 100 049 dollars (20), signant la nette augmentation du coût de prise en charge de ces patients. A titre indicatif, le coût d'une cure de docétaxel coûte moins de 50 euros l'injection. Il faut compter entre 2 326.58 et 2 486.66 euros l'injection de nivolumab, entre 3 971,05 et 5 294.57 euros l'injection de pembrolizumab, et 3 485.12 euros l'injection d'atézolizumab. (*Montants représentant le prix du produit et non pas celui de son administration*). Une étude médico-économique réalisée dans plusieurs pays européens, montre que le coût médicamenteux de l'ICP lui-même représente près de 77,4% du

coût total estimé du traitement par ICP, en faisant un marqueur fiable pour évaluer l'impact économique des ICP dans la prise en charge des cancers (21). Dans notre étude, le coût total d'injection du médicament est en moyenne le plus faible dans le groupe atézolizumab (28 876 euros), et il est le plus élevé dans le groupe pembrolizumab (95 344 euros), très probablement parce que les patients du groupe atézolizumab ont reçu en moyenne moins de cure que dans les deux autres groupes. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Franchi et al., où le coût total estimé du médicament sur une période de 5 ans de suivi, est de 35 022 euros, 37 580 euros et 26 206 euros respectivement pour le nivolumab, le pembrolizumab et l'atézolizumab (10). Des travaux mettent en avant des stratégies de santé publique permettant de réduire l'impact économique des ICP sur notre système de soins. L'étude de Aguiar et al. par exemple, étudiant l'impact médico-économique aux Etats Unis du traitement par ICP en deuxième ligne des CBNPC progressseurs après première ligne de traitement, montre que la sélection des ICP basée sur le statut PDL1 des tumeurs, améliore déjà le versant coût/efficacité de la prise en charge de ces malades (22).

4) Marqueurs de bonne réponse aux ICP dans notre étude :

Dans notre étude, c'est sous nivolumab et pembrolizumab que les événements indésirables étaient les plus fréquents et sévères (grade ≥ 3), et c'est dans le groupe pembrolizumab qu'on note la tendance à une meilleure survie sans progression, marquant l'existence d'un lien entre survenue d'événements indésirables et efficacité de l'immunothérapie. Dans la méta analyse de Zhang et al. qui répertorie l'ensemble des événements indésirables survenant sous anti PD1 et PDL1 dans le traitement des CBNPC, il a été montré que la SSP et la SG sont significativement améliorées lors du développement d'effets indésirables (SSP : HR = 0.55, 95% IC = 0.51–0.60, $p < 0.001$ et SG : HR = 0.74, 95% IC = 0.68–0.81, $p < 0.001$). Les analyses en sous-groupes montrent que cela concerne les effets indésirables endocriniens, gastrointestinaux, et cutanés. Seule la SSP est améliorée lors de la survenue d'événements indésirables sévères (grade ≥ 3) (23).

L'âge peut également avoir un impact sur la survie des patients sous ICP, et nous avons d'ailleurs montré dans notre étude la tendance à une meilleure SSP pour les patients âgés de 67 ans ou moins. L'étude de Rosanne D., et al a montré l'existence d'une diminution physiologique avec l'âge de l'expression de PD1 par les Lymphocytes CD4+ mémoires, et ceci plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (24). L'étude de Daste et al. reprend les résultats des études pilotes OAK, KEYNOTE 0-10 et CHECKMATE 017 et 057, et montre la tendance à une moins bonne efficacité des traitements chez les plus de 65 ans (25).

Quatre-vingt-quatorze pourcents de la population de notre étude sont des fumeurs actifs ou sevrés. Les résultats dans la littérature restent hétérogènes quant à l'impact du statut tabagique sur l'efficacité des ICP. D'après le travail de Leighl et al. dans l'étude KEYNOTE-001 qui compare pembrolizumab et docétaxel dans le traitement des CBNPC pré traités, il existe une meilleure médiane de survie globale dans le bras pembrolizumab, pour le groupe fumeurs (actifs ou sevrés), comparativement au groupe non-fumeurs (26). L'étude de Rizvi et al. a montré que chez les patients porteurs d'un CBPNC prétraité, puis traités par pembrolizumab, il existe une signature moléculaire du tabagisme, qui induirait une charge mutationnelle tumorale élevée et ainsi une meilleure réponse à l'immunothérapie (27). A l'inverse, dans l'étude OAK de Rittmeyer et al., dans le bras atézolizumab, on retrouve une meilleure médiane de survie globale dans le groupe non-fumeurs (16,3 mois, HR 0,71 (0,47-1,08)), que dans le groupe fumeurs (13,2 mois, HR 0,74 (0,61-0,88)) (8). Le statut tabagique ne fait pas partie, à ce jour, des critères utilisables pour identifier les patients « bons réponders » à un traitement par ICP (28).

Dans notre étude, on note la tendance à une meilleure SSP chez les patients recevant une première ligne de chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed. Il s'agit de l'association de chimiothérapies la plus utilisée en première ligne dans notre étude. L'administration d'une chimiothérapie, en induisant une mort cellulaire, entraîne une réponse immunitaire anti tumoral spécifique, à l'image du vaccin (29), une prolifération et la maturation des cellules présentatrices d'antigène(30), et l'attraction des LT CD8+ sur le site tumoral (31). A titre d'exemple, il a été montré in

vivo que l'administration de gemcitabine chez des souris porteuses d'une tumeur bronchique et mésothéliale n'induisait pas la suppression des Lymphocytes T effecteurs et des Lymphocytes Natural Killer. L'ajout d'une immunothérapie médiée par interféron-béata induisait une réponse antitumorale plus marquée chez les souris préalablement traitées par gemcitabine (32). Cependant à ce jour, aucune étude n'a permis de montrer quel traitement préalable à l'immunothérapie, serait le plus immunogène (33).

5) Limites de l'étude :

Cette étude comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une étude monocentrique, et rétrospective, avec une population limitée, notamment pour l'atézolizumab, ce qui rend les groupes peu comparables. La progression clinique nécessairement définie pour établir la SSP clinique est déterminée de façon subjective, en fonction du médecin qui prend en charge le patient, et peut donc varier d'un clinicien à l'autre. Le calcul du coût total du traitement sous immunothérapie, ne représente que le cout total des injections réalisées au cours du suivi de l'étude et ne représente pas le cout de fabrication, le conditionnement, et l'administration des produits. Une étude cout/efficacité aurait été souhaitable.

Conclusion:



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mme DUPLAIN Chloé

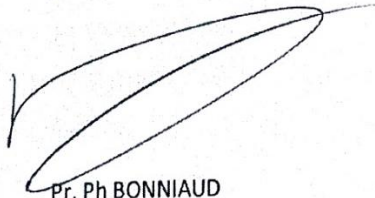
CONCLUSIONS

Cette étude de « vraie vie » sur des patients non sélectionnés montre une globale équivalence des trois immunothérapies utilisées actuellement en deuxième ligne de traitement d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en progression après une première ligne de chimiothérapie. Toutefois, le taux de réponse sous anti PDL-1 (atézolizumab) est nettement inférieur à celui observé sous anti PD1 (nivolumab et pembrolizumab) dans notre population, ainsi qu'au taux de réponse observé dans l'étude pivot OAK. La survie sans progression et la survie globale tendent à être moins bonnes avec l'anti PDL-1 qu'avec les deux autres molécules, mais l'effectif de notre étude est insuffisant pour atteindre une différence significative de survie globale. Ces données viennent cependant conforter la perception par les cliniciens, d'un anti PDL-1 « moins efficace ».

Dans notre étude, le pembrolizumab est le médicament le plus susceptible de prolonger significativement la survie sans progression des patients, mais ce résultat est biaisé par son utilisation uniquement dans des tumeurs exprimant le PDL-1. Il n'y a plus de différence entre les trois molécules après prise en compte du niveau d'expression de PDL-1. Le pembrolizumab représente également la molécule la plus onéreuse.

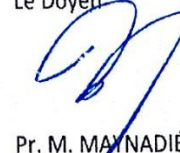
Au total, les différentes immunothérapies de deuxième ligne dans le traitement du cancer bronchique métastatique ne sont peut-être pas équivalentes selon qu'elles ciblent PD1 ou PDL-1, mais il ne semble pas exister de réelle différence entre les molécules ciblant PD1, à niveau d'expression de PDL-1 identique. Une étude de plus grande puissance permettrait de définir quel anti PD1 est le plus efficace pour les patients PDL-1 positifs.

Le Président du jury,



Pr. Ph BONNIAUD

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 4 Juillet 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie:

1. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Poumon. :12.
2. cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-version-218-publiee-du-31-05-2021 (1).pdf.
3. Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. oct 2017;112:90-5.
4. Sukari A, Nagasaka M, Al-Hadidi A, Lum LG. *Cancer Immunology and Immunotherapy*. *Anticancer Res*. 1 nov 2016;36(11):5593-606.
5. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. 23 août 2017;8:561.
6. Bonnet C, Beinse G, Cabel L, Cochereau D, Lavaud P, Rochefort P, et al. ESMO ECCO 2015 : les temps forts de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2016;103(6):594-603.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
8. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
9. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. 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*. 10 déc 2017;35(35):3924-33.
10. Franchi M, Pellegrini G, Corrao G. Effectiveness and Cost-Effectiveness Profile of Second-Line Treatments with Nivolumab, Pembrolizumab and Atezolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals*. 18 avr 2022;15(4):489.
11. Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listì A, Bazan V, et al. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab: Best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients. *Int J Cancer*. 15 mars 2018;142(6):1277-84.
12. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol*. août 2017;49:85-94.
13. info-cancers-2018.pdf.
14. Pagès F, Granier C, Kirilovsky A, Elsisy C, Tartour E. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements bloquant les voies de costimulation inhibitrices. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103:S151-9.
15. Duan J, Cui L, Zhao X, Bai H, Cai S, Wang G, et al. Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 mars 2020;6(3):375.

16. Cugnet Anceau C, Abeillon J, Maillet D, Borson-Chazot F, Disse E. Les dysthyroïdies sous immunothérapie anti-cancéreuse. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2020;107(2):262-71.
17. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10030):1837-46.
18. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 déc 2020;6(12):1952.
19. McGuire A, Martin M, Lenz C, Sollano JA. Treatment cost of non-small cell lung cancer in three European countries: comparisons across France, Germany, and England using administrative databases. *J Med Econ*. 3 juill 2015;18(7):525-32.
20. Shi Y, Chen W, Zhang Y, Bo M, Li C, Zhang M, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel as second-line treatment of non-small cell lung cancer in China. *Ann Transl Med*. sept 2021;9(18):1480-1480.
21. Verleger K, Penrod JR, Manley Daumont M, Solem C, Luo L, Macahilig C, et al. Costs and Cost Drivers Associated with Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Received Two or More Lines of Therapy in Europe. *Clin Outcomes Res*. janv 2020;Volume 12:23-33.
22. Aguiar PN, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. sept 2017;28(9):2256-63.
23. Zhang Q, Wang W, Yuan Q, Li L, Wang YC, Chi CZ, et al. Correlation between immune-related adverse events and the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol [Internet]*. 25 nov 2021 [cité 6 déc 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00280-021-04375-2>
24. Reitsema RD, Hid Cadena R, Nijhof SH, Abdulahad WH, Huitema MG, Paap D, et al. Effect of age and sex on immune checkpoint expression and kinetics in human T cells. *Immun Ageing*. déc 2020;17(1):32.
25. Daste A, Domblides C, Gross-goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. sept 2017;82:155-66.
26. Leigh NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med*. avr 2019;7(4):347-57.
27. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124-8.
28. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 févr 2018;4(2):210.
29. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy. *Annu Rev Immunol*. 21 mars 2013;31(1):51-72.
30. Emens LA, Middleton G. The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies. *Cancer Immunol Res*. mai 2015;3(5):436-43.

31. Hong M, Puaux AL, Huang C, Loumagne L, Tow C, Mackay C, et al. Chemotherapy Induces Intratumoral Expression of Chemokines in Cutaneous Melanoma, Favoring T-cell Infiltration and Tumor Control. *Cancer Res.* 15 nov 2011;71(22):6997-7009.
32. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM. Gemcitabine Selectively Eliminates Splenic Gr-1+/CD11b+ Myeloid Suppressor Cells in Tumor-Bearing Animals and Enhances Antitumor Immune Activity. *Clin Cancer Res.* 15 sept 2005;11(18):6713-21.
33. Heinhuis KM, Ros W, Kok M, Steeghs N, Beijnen JH, Schellens JHM. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol.* févr 2019;30(2):219-35.

TITRE DE LA THESE : Les différentes immunothérapies utilisées en deuxième ligne dans le traitement du cancer bronchique métastatique sont-elles équivalentes ?

AUTEUR : Chloé Duplain

RESUME : Les inhibiteurs de checkpoint (ICP) ont modifié la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Le nivolumab, le pembrolizumab et l'atézolizumab ont prouvé leur efficacité en 2^{ème} ligne de traitement du CBNPC métastatique face au docétaxel, en améliorant le taux de réponse, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie.

L'objectif était de comparer dans cette indication le taux de réponse, la SSP, la SG, la tolérance et le coût médicamenteux entre ces 3 immunothérapies.

Cette étude rétrospective a été menée de 2015 à 2021 sur 165 patients porteurs d'un CBNPC métastatique ou localement avancé en progression après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie sans immunothérapie, ayant reçu une deuxième ligne par ICP au CHU de Dijon. Le taux de réponse sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab est respectivement de 15,7, 16,3 et 5,4 %. Le pembrolizumab offre une meilleure SSP (médiane 190 jours [28.5;604], $p=0,0426$) comparé aux 2 autres ICP. Il n'y a pas de différence significative de SG entre les 3 ICP, et ce même lorsque les analyses de survie sont réalisées avec un taux de PDL1 ≥ 1 . Les toxicités de grade ≥ 3 sont de 10,2, 6,12, et 3,1% sous nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab respectivement. Le coût moyen du médicament semble plus important avec le pembrolizumab.

Cette étude montre en « vraie vie » une meilleure SSP sous pembrolizumab comparativement au nivolumab et à l'atézolizumab dans le traitement du CBNPC métastatique ou localement avancé progressant après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie. L'atézolizumab semble moins efficace que les 2 anti PD1 mais avec des toxicités moins sévères.

MOTS-CLES : immunothérapie, cancer bronchique non à petites cellules, deuxième ligne, efficacité