

Effacité de la séquence thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de 1^{ère} ou 2^{ème} génération suivi d'osimertinib chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique: TKISeq, une étude française en vie réelle

Bouée Stéphane¹, Girard Nicolas², Moro-Sibilot Denis³, Emery Corinne¹, Le Lay Katell⁴, Luciani Laura⁴, Maritaz Christophe⁴, Chouaid Christos⁵,
¹. CEMKA, Bourg La Reine, France; ². Institut Curie, Paris, France; ³. CHU Grenoble, Grenoble, France; ⁴. Boehringer Ingelheim, Paris, France; ⁵. CHI Créteil, Créteil, France



Contexte / Introduction

Le traitement des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) à mutations EGFR positives a été révolutionné par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. Trois générations d'ITK sont maintenant disponibles (1^{ère}: erlotinib, gefitinib; 2^{ème}: afatinib, dacomitinib; 3^{ème}: osimertinib). GioTag, une étude rétrospective internationale a montré que la séquence afatinib suivi d'osimertinib chez les patients atteints d'un CBNPC muté EGFR avec la mutation de résistance T790M à progression est une stratégie thérapeutique associée à une exposition médiane aux inhibiteurs de kinase (ITK) de 28 mois et à une survie globale médiane de 41 mois (1). Toutefois peu de données sur l'efficacité en vie réelle de cette séquence de traitement sont disponibles.

Objectifs

A partir des données du SNDS (Système National des Données de Santé), l'objectif de l'étude était d'estimer en France pour les patients ayant reçu cette séquence thérapeutique, la durée totale du traitement (de la 1^{ère} délivrance d'ITK à l'arrêt de l'osimertinib ou au décès), et la survie globale.

Méthodes

La base de données du SNDS

Le SNDS est l'une des bases de données médico-administrative qui contient les données de remboursement d'environ 99% de la population française depuis 2006.

Les principales variables de cette base de données sont :

- ✓ Consommations de soins ambulatoires;
- ✓ Hospitalisations;
- ✓ Couverture à 100% du fait d'une affection de longue durée ALD pour une maladie sévère chronique;
- ✓ Décès.

CRITERES DE SELECTION ET PERIODES DE L'ETUDE

La base du SNDS a permis de constituer une cohorte historique de patients atteints d'un CBNPC métastatiques ayant reçu la séquence thérapeutique ITK de première génération (gefitinib, erlotinib) ou de seconde génération (afatinib) suivis d'osimertinib entre 1er avril 2015 et le 31 décembre 2017.

Le suivi des patients a été réalisé jusqu'au 31/12/2017 pour ce qui était de la durée de traitement (du fait des données manquantes pour les délivrances en 2018) et jusqu'au 31/12/2018 pour la mortalité.

Méthodes (suite)

RECUEIL DES DONNEES

Pour chaque patient, les caractéristiques démographiques, les délivrances de ITK, les consommations de ressources de soins de santé (HCRU) et les coûts ont été extraits de la base de données. L'indice de comorbidité de Charlson a été calculé sur la base de l'algorithme fourni par Quan et al. en 2011 modifié pour les patients atteints de cancer (1,5,6).

Résultats

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (voir tableau ci-dessous)

- 576 patients atteints de CBNPC ont reçu la séquence thérapeutique ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération suivi d'osimertinib.
- L'âge moyen des patients était de 71 ans (±12.2) et 26 % étaient des hommes.

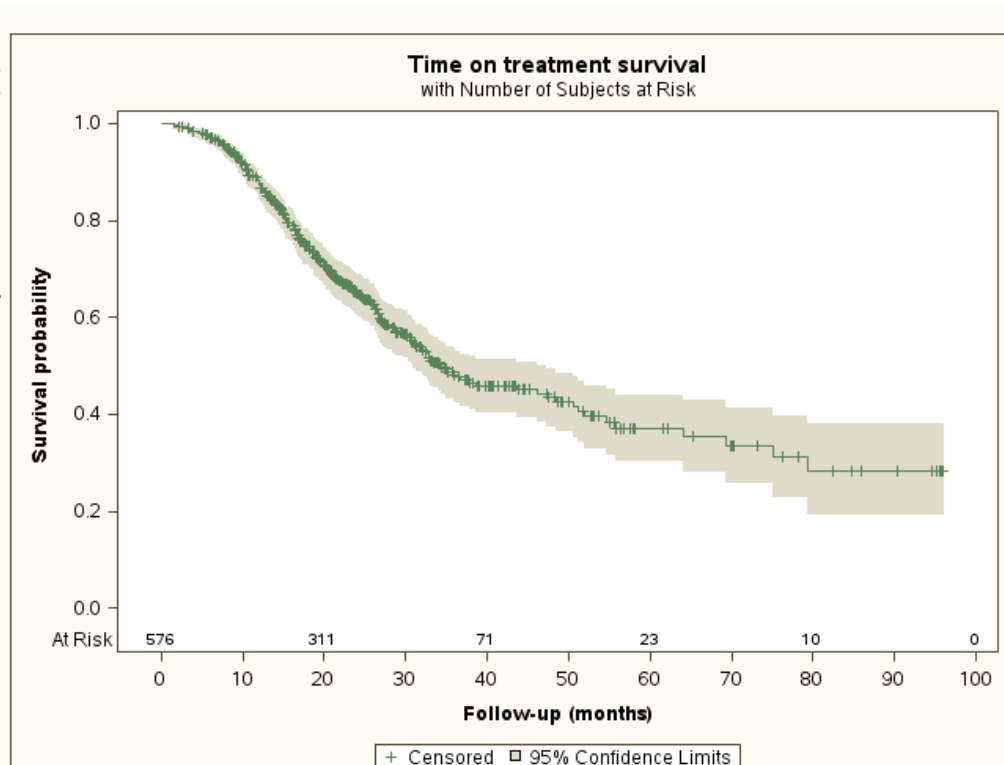
	Population d'analyse (N=576)
Sexe	
• Hommes (N, %)	152 (26,4%)
• Femmes (N, %)	424 (73,6%)
Age	
• médiane (min – max)	72 (27 – 93)
• moyenne (ET)	70,7 (12,2)
• [18-50[ans	34 (5,9%)
• [50-60[ans	67 (11,6%)
• [60-70[ans	142 (24,7%)
• [70-80[ans	172 (29,9%)
• ≥ 80 ans	95 (16,5%)
Index de Charlson pour les comorbidités (modifié pour les patients patients avec un cancer: moy (ET)	0,4 (0,9)

DUREE DE LA SEQUENCE (TRAITEMENT SOUS ITK 1 OU 2 G SUIVI DE OSIMERTINIB)

La médiane sous traitement de la séquence ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération suivi d'osimertinib, était de 34 mois (IC 95%=[31;46]).

Les proportions de patients toujours traités était de :

- 87,7% à 12 mois,
- 64,8% à 24 mois,
- 48,2% à 36 mois.

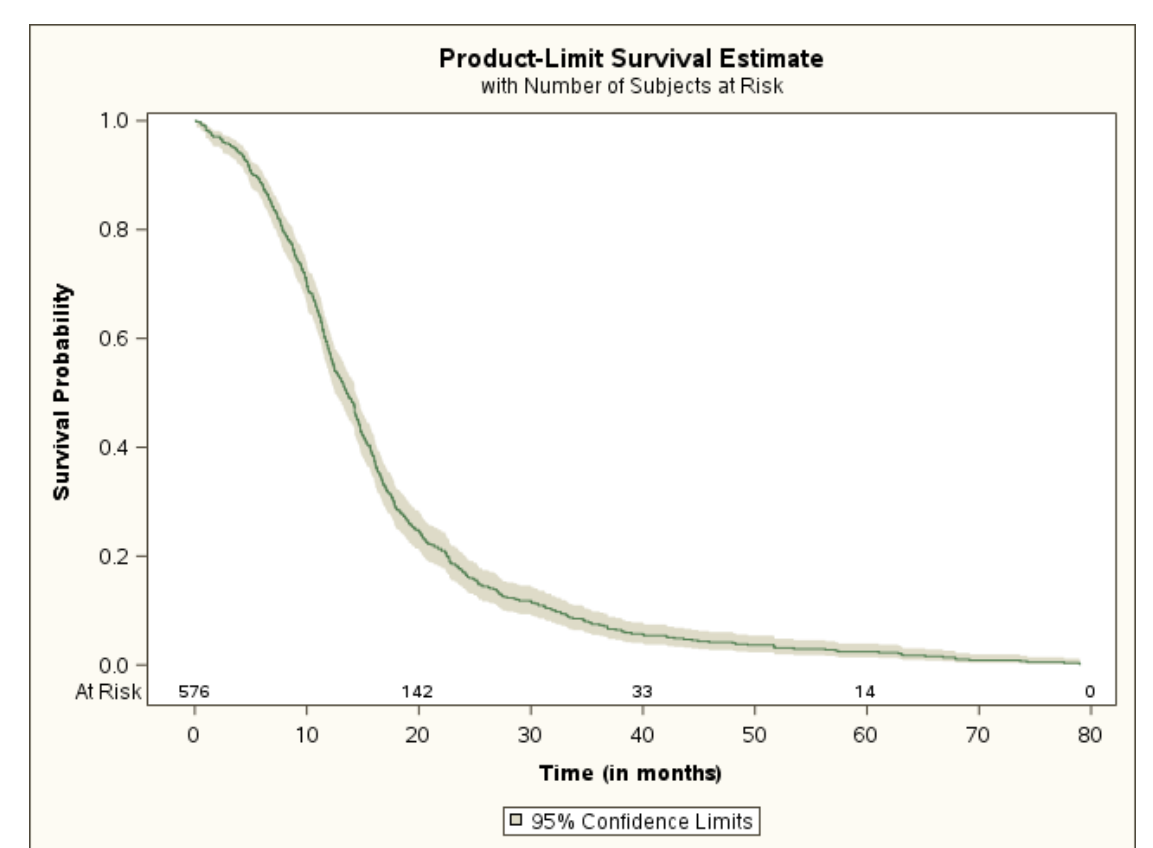


* La durée du traitement est définie comme la durée entre la première demande d'indemnité de traitement du TKI 1 ou 2 G et l'arrêt du traitement ou de la mort de l'osimertinib. L'arrêt de l'osimertinib a été défini comme l'absence de délivrance de ce médicament sur une période de 3 mois. La date d'arrêt du traitement a été définie comme étant la date de la dernière délivrance d'osimertinib plus 14 jours ou la date du décès.

Résultats

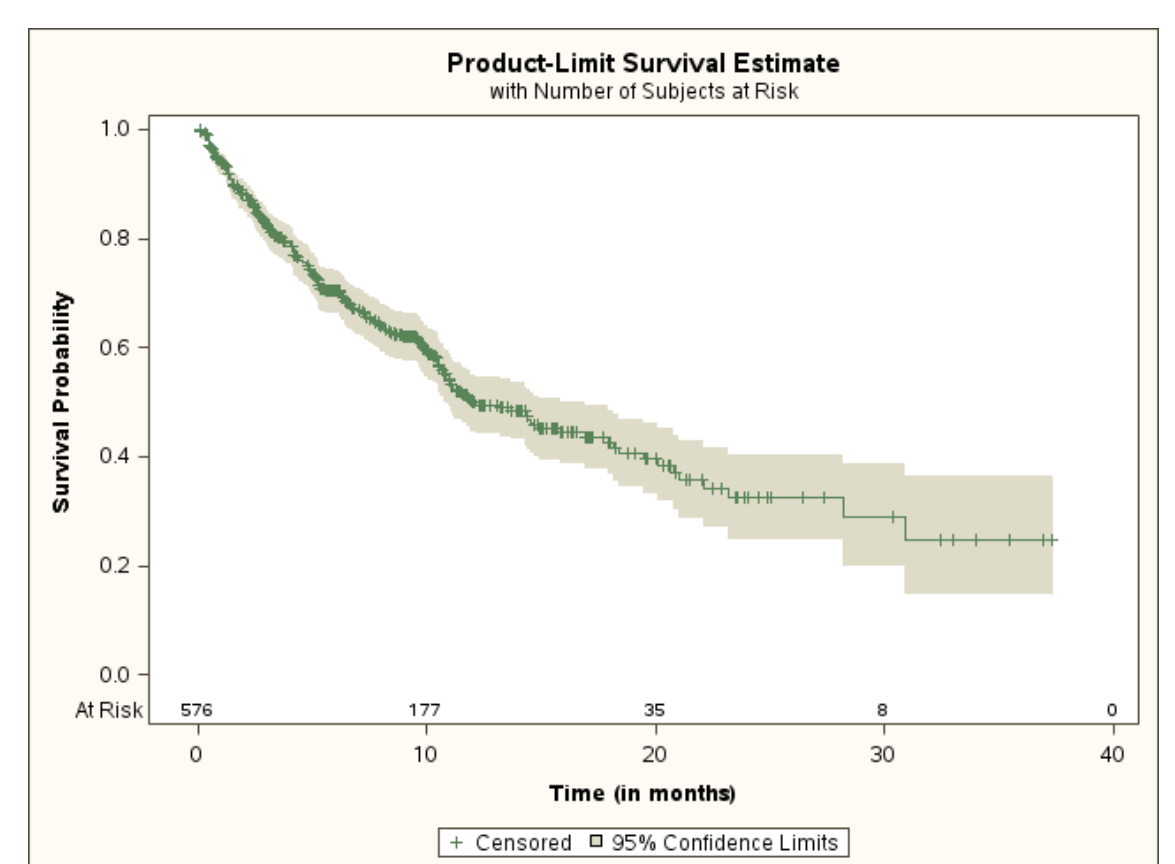
DUREE DU PREMIER TRAITEMENT DE LA SEQUENCE (ITK 1G / 2G)

La durée médiane de traitement par ITK 1G / 2G était de 13,6 mois (IC 95%=[12,5;14,4]).



DUREE DU SECOND TRAITEMENT DE LA SEQUENCE (ITK 3G (OSIMERTINIB))

La durée médiane de traitement sous ITK 3G était de 11,9 mois (IC 95%=[10,8;15,8]).

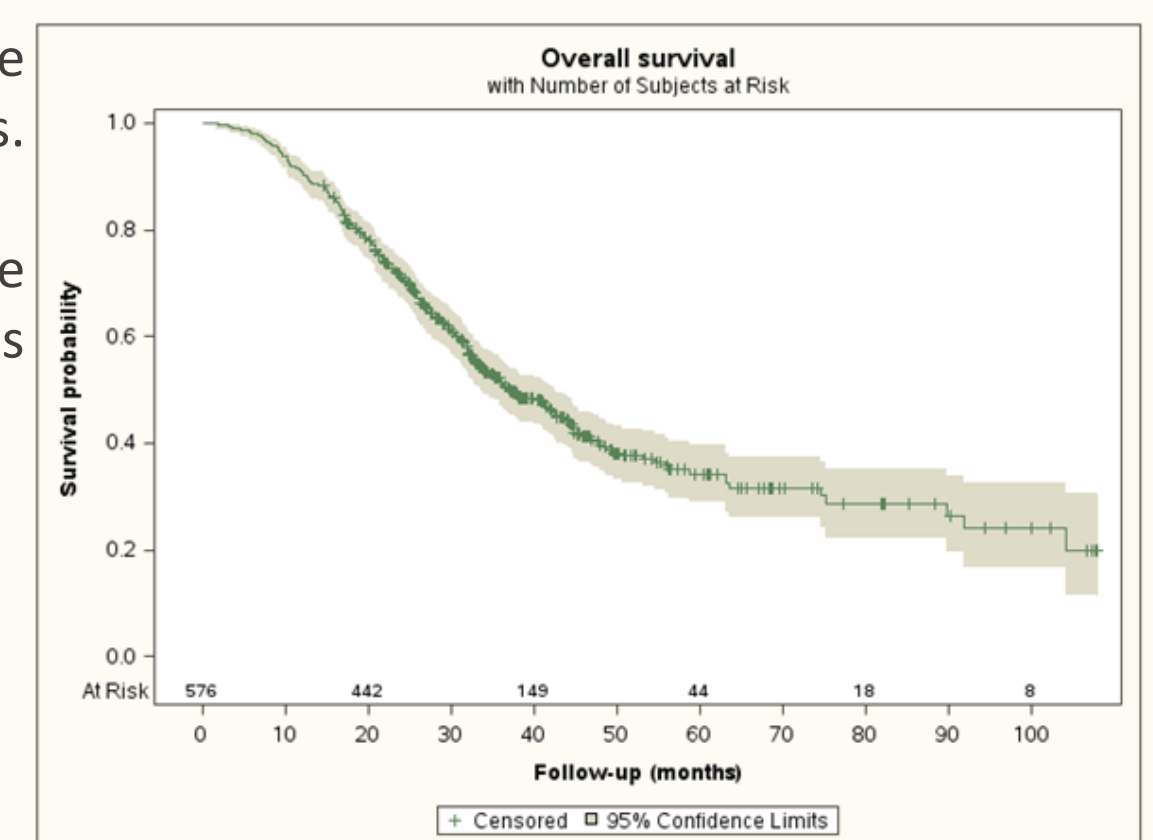


SURVIE GLOBALE

La médiane de survie globale était de 37 mois. (IC 95% = [33,6 ; 42,4]).

Les proportions de patients non décédés étaient de:

- 90,8% à 12 mois
- 71,0% à 24 mois
- 51,6% à 36 mois



Résultats (suite)

CONSOUMMATIONS DE SOINS EN 2019

	N=576
Hospitalisations USI: % (N)	6,8% (39)
Généraliste (au moins une consultation)	91,3% (526)
• Moyenne par année	7,5 (5,7)
Spécialiste (au moins une consultation)	94,3% (543)
• Moyenne par année	8,8 (8,9)
Consultation à l'hôpital (au moins 1 consultation externe)	92,0% (530)
• Moyenne par année	10,8 (8,1)
Infirmière (au moins une fois dans l'année)	97,0% (559)
• Moyenne par année	61,9 (94,0)
Kinésithérapeute (au moins une visite)	51,0% (294)
• Moyenne par année	23,4 (28,3)

COÛTS en € 2019

	N=576
Médicaments	48 549€
• Dont coût du TKI	41 088 €
• Autres médicaments	7 461 €
Hospitalisations	7 552 €
Consultations médicales	2 340 €
Consultations paramédical	1 238 €
Tests de laboratoires	548 €
Transport	1 048 €
Autres coûts	1 529 €
Total des coûts	62 806 €

Pour l'ensemble de la population, le coût médical total moyen par patient et par an était de 62 806 €. Le coût des ITK représentait 77% de ce coût total. Les autres catégories de coûts importantes étaient le coût des hospitalisations (12%), le coût des médicaments en dehors des ITK (12%) et les coûts des consultations chez le médecin (4%).

Conclusion

Ces résultats confirment ceux obtenus dans des essais cliniques pivots sur des populations sélectionnées et d'autres études en vie réelle.

Le recours à une séquence thérapeutique composée d'un ITK de 1^{ère}/2^{ème} génération suivi d'osimertinib chez les patients EGFR muté développant une résistance T790M présente un intérêt dans la prise en charge des CBNPC.

References

- (1) J Hochmair et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol.* 2019 Aug 2. doi: 10.2217/fo-2019-0346
- (2) Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 10(1), 1758834017753338 (2018).
- (3) Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 376(7), 629-640 (2017).
- (4) HAS. Commission de la Transparence Avis 13 septembre 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15996_TAGRISSO_PIC_REEV_Avis3_CT15996.pdf
- (5) Margaret R. Stedman, PhD; Paul Doria-Rose, PhD; Joan L. Warren, PhD; Carrie N. Klabunde, PhD; Angela Mariotto, PhD. The Impact of Different SEER-Medicare Claims-based Comorbidity Indexes on Predicting Non-cancer Mortality for Cancer Patients. Available on the website: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity-report.html> consulted on June 29th 2019
- (6) MR. Stedman, PDoria-Rose, JL Warren, CN. Klabunde, A.Mariotto. The Impact of Different SEER-Medicare Claims-based Comorbidity Indexes on Predicting Non-cancer Mortality for Cancer Patients. Available on the website: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity-report.html> consulted on June 29th 2019