

2024-2025

# Thèse

pour le

## Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

LE NIVOLUMAB APRES ECHEC D'UNE 1L OU 2L DE TKI PERMET-IL D'OBTENIR UNE REPONSE  
CHEZ DES PATIENTS AVEC UN CANCER DU REIN AVANCE ET UN ETAT GENERAL ALTERE :  
ANALYSE EN SOUS-GROUPE DE L'ETUDE WITNESS.

— —

DOES NIVOLUMAB AFTER FAILURE OF 1L OR 2L OF TKI ACHIEVE A RESPONSE IN PATIENTS  
WITH ADVANCED KIDNEY CANCER AND ALTERED GENERAL CONDITION: SUBGROUP  
ANALYSIS OF THE WITNESS STUDY.

**Néré Sonia** ■

Née le 02 juillet 1985 à Mayenne (53)

Sous la direction de M. Pierre Bigot et Mme Carole Quentric ■

Membres du jury

Président | Pr Patrick Saulnier

Directeur | Pr Pierre Bigot

Co-directrice | Dr Carole Quentric

Membre | Dr Annelise Govart

Soutenue publiquement le :  
26 février 2025



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



## **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

|                             |                                                   |           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|-----------|
| ABRAHAM Pierre              | PHYSIOLOGIE                                       | Médecine  |
| ANGOULVANT Cécile           | MEDECINE GENERALE                                 | Médecine  |
| ANNWEILER Cédric            | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT           | Médecine  |
| ASFAR Pierre                | REANIMATION                                       | Médecine  |
| AUBE Christophe             | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                   | Médecine  |
| AUGUSTO Jean-François       | NEPHROLOGIE                                       | Médecine  |
| BAUFRETON Christophe        | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE          | Médecine  |
| BELLANGER William           | MEDECINE GENERALE                                 | Médecine  |
| BELONCLE François           | REANIMATION                                       | Médecine  |
| BIERE Loïc                  | CARDIOLOGIE                                       | Médecine  |
| BIGOT Pierre                | UROLOGIE                                          | Médecine  |
| BONNEAU Dominique           | GENETIQUE                                         | Médecine  |
| BOUCHARA Jean-Philippe      | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                        | Médecine  |
| BOUET Pierre-Emmanuel       | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                           | Médecine  |
| BOURSIER Jérôme             | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE                   | Médecine  |
| BOUVARD Béatrice            | RHUMATOLOGIE                                      | Médecine  |
| BRIET Marie                 | PHARMACOLOGIE                                     | Médecine  |
| CAMPONE Mario               | CANCEROLOGIE ; RADIOThERAPIE                      | Médecine  |
| CAROLI-BOSC François-Xavier | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE                   | Médecine  |
| CASSEREAU Julien            | NEUROLOGIE                                        | Médecine  |
| CLERE Nicolas               | PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE                       | Pharmacie |
| COLIN Estelle               | GENETIQUE                                         | Médecine  |
| CONNAN Laurent              | MEDECINE GENERALE                                 | Médecine  |
| COPIN Marie-Christine       | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               | Médecine  |
| COUTANT Régis               | PEDIATRIE                                         | Médecine  |
| CUSTAUD Marc-Antoine        | PHYSIOLOGIE                                       | Médecine  |
| CRAUSTE-MANCIET Sylvie      | PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE                    | Pharmacie |
| DE CASABIANCA Catherine     | MEDECINE GENERALE                                 | Médecine  |
| DERBRE Séverine             | PHARMACOGNOSIE                                    | Pharmacie |
| DESCAMPS Philippe           | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                           | Médecine  |
| D'ESCATHA Alexis            | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                      | Médecine  |
| DINOMAS Mickaël             | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION              | Médecine  |
| DUBEE Vincent               | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES               | Médecine  |
| DUCANCELLE Alexandra        | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE<br>HOSPITALIERE | Médecine  |
| DUVERGER Philippe           | PEDOPSYCHIATRIE                                   | Médecine  |
| EVEILLARD Matthieu          | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                           | Pharmacie |
| FAURE Sébastien             | PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE                         | Pharmacie |
| FOURNIER Henri-Dominique    | ANATOMIE                                          | Médecine  |
| FOUQUET Olivier             | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE          | Médecine  |
| FURBER Alain                | CARDIOLOGIE                                       | Médecine  |
| GAGNADOUX Frédéric          | PNEUMOLOGIE                                       | Médecine  |
| GOHIER Bénédicte            | PSYCHIATRIE D'ADULTES                             | Médecine  |
| GUARDIOLA Philippe          | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                         | Médecine  |
| GUILLET David               | CHIMIE ANALYTIQUE                                 | Pharmacie |
| HUNAULT-BERGER Mathilde     | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                         | Médecine  |



# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

|                             |                                                                |           |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|
| JEANNIN Pascale             | IMMUNOLOGIE                                                    | Médecine  |
| KAZOUR François             | PSYCHIATRIE                                                    | Médecine  |
| KEMPF Marie                 | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE<br>HOSPITALIERE              | Médecine  |
| KUN-DARBOIS Daniel          | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE                      | Médecine  |
| LACOEUILLE FRANCK           | RADIOPHARMACIE                                                 | Pharmacie |
| LACOURREYE Laurent          | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE                                         | Médecine  |
| LAGARCE Frédéric            | BIOPHARMACIE                                                   | Pharmacie |
| LANDREAU Anne               | BOTANIQUE/ MYCOLOGIE                                           | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond           | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION                                    | Médecine  |
| LEBDAI Souhil               | UROLOGIE                                                       | Médecine  |
| LEGENDRE Guillaume          | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                                        | Médecine  |
| LEGRAND Erick               | RHUMATOLOGIE                                                   | Médecine  |
| LEMEE Jean-Michel           | NEUROCHIRURGIE                                                 | Médecine  |
| LERMITE Emilie              | CHIRURGIE GENERALE                                             | Médecine  |
| LEROLLE Nicolas             | REANIMATION                                                    | Médecine  |
| LIBOUBAN Hélène             | HISTOLOGIE                                                     | Médecine  |
| LUQUE PAZ Damien            | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE                                         | Médecine  |
| MARCHAIS Véronique          | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                                        | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic              | DERMATO-VENEREOLOGIE                                           | Médecine  |
| MAY-PANLOUP Pascale         | BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE<br>LA REPRODUCTION | Médecine  |
| MENEI Philippe              | NEUROCHIRURGIE                                                 | Médecine  |
| MERCAT Alain                | REANIMATION                                                    | Médecine  |
| ORVAIN Corentin             | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                                      | Médecine  |
| PAISANT Anita               | RADIOLOGIE                                                     | Médecine  |
| PAPON Nicolas               | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE                            | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine         | CHIMIE GENERALE                                                | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle            | PEDIATRIE                                                      | Médecine  |
| PETIT Audrey                | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                                   | Médecine  |
| PICQUET Jean                | CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE                     | Médecine  |
| PODEVIN Guillaume           | CHIRURGIE INFANTILE                                            | Médecine  |
| PROCACCIO Vincent           | GENETIQUE                                                      | Médecine  |
| PRUNIER Delphine            | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                              | Médecine  |
| PRUNIER Fabrice             | CARDIOLOGIE                                                    | Médecine  |
| PY Thibaut                  | MEDECINE GENERALE                                              | Médecine  |
| RAMOND-ROQUIN Aline         | MEDECINE GENERALE                                              | Médecine  |
| REYNIER Pascal              | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                              | Médecine  |
| RIOU Jérémie                | BIOSTATISTIQUE                                                 | Pharmacie |
| RINEAU Emmanuel             | ANESTHESIOLOGIE REANIMATION                                    | Médecine  |
| RIQUIN Elise                | PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE                                 | Médecine  |
| RODIEN Patrice              | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES<br>METABOLIQUES            | Médecine  |
| ROQUELAURE Yves             | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                                   | Médecine  |
| ROUGE-MAILLART Clotilde     | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE                           | Médecine  |
| ROUSSEAU Audrey             | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES                            | Médecine  |
| ROUSSEAU Pascal             | CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET<br>ESTHETIQUE          | Médecine  |
| ROUSSELET Marie-Christine   | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES                            | Médecine  |
| ROY Pierre-Marie            | MEDECINE D'URGENCE                                             | Médecine  |
| SAULNIER Patrick            | BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques                                 | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis              | CHIMIE ORGANIQUE                                               | Pharmacie |
| SCHMIDT Aline               | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                                      | Médecine  |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine | MEDECINE GENERALE                                              | Médecine  |
| TRZEPIZUR Wojciech          | PNEUMOLOGIE                                                    | Médecine  |
| UGO Valérie                 | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                                      | Médecine  |





# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

|                           |                                               |           |
|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| NAIL BILLAUD Sandrine     | IMMUNOLOGIE                                   | Pharmacie |
| PAILHORIE Hélène          | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                       | Médecine  |
| PAPON Xavier              | ANATOMIE                                      | Médecine  |
| PASCO-PAPON Anne          | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE               | Médecine  |
| PENCHAUD Anne-Laurence    | SOCIOLOGIE                                    | Médecine  |
| PIHET Marc                | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                    | Médecine  |
| PIRAUX Arthur             | OFFICINE                                      | Pharmacie |
| POIROUX Laurent           | SCIENCES INFIRMIERES                          | Médecine  |
| RONY Louis                | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE     | Médecine  |
| ROGER Emilie              | PHARMACOTECHNIE                               | Pharmacie |
| SAVARY Camille            | PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE                     | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise         | CHIRURGIE INFANTILE                           | Médecine  |
| SCHINKOWITZ Andréas       | PHARMACOGNOSIE                                | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET Laurence | PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE | Pharmacie |
| TEXIER-LEGENDRE Gaëlle    | MEDECINE GENERALE                             | Médecine  |
| VIAULT Guillaume          | CHIMIE ORGANIQUE                              | Pharmacie |

## AUTRES ENSEIGNANTS

|                        |                                  |           |
|------------------------|----------------------------------|-----------|
| <b>ATER</b>            |                                  |           |
| BARAKAT Fatima         | CHIMIE ANALYTIQUE                | Pharmacie |
| ATCHADE Constantin     | GALENIQUE                        | Pharmacie |
|                        |                                  |           |
| <b>PRCE</b>            |                                  |           |
| AUTRET Erwan           | ANGLAIS                          | Santé     |
| BARBEROUSSE Michel     | INFORMATIQUE                     | Santé     |
| COYNE Ashley           | ANGLAIS                          | Santé     |
| O'SULLIVAN Kayleigh    | ANGLAIS                          | Santé     |
| RIVEAU Hélène          | ANGLAIS                          | Santé     |
|                        |                                  |           |
| <b>PAST-MAST</b>       |                                  |           |
| AUBRUCHET Hélène       | OFFICINE                         | Pharmacie |
| BEAUVAIS Vincent       | OFFICINE                         | Pharmacie |
| BRAUD Cathie           | OFFICINE                         | Pharmacie |
| CAVAILLON Pascal       | PHARMACIE INDUSTRIELLE           | Pharmacie |
| CHAMPAGNE Romain       | MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION | Médecine  |
| DILÉ Nathalie          | OFFICINE                         | Pharmacie |
| GUILLET Anne-Françoise | PHARMACIE DEUST PREPARATEUR      | Pharmacie |
| GUITTON Christophe     | MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION   | Médecine  |
| KAASSIS Mehdi          | GASTRO-ENTEROLOGIE               | Médecine  |
| LAVIGNE Christian      | MEDECINE INTERNE                 | Médecine  |
| MARSAN-POIROUX         | COMMUNICATION                    | Pharmacie |
| MOAL Frédéric          | PHARMACIE CLINIQUE               | Pharmacie |
| PICCOLI Giorgia        | NEPHROLOGIE                      | Médecine  |
| POMMIER Pascal         | CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE       | Médecine  |
| SAVARY Dominique       | MEDECINE D'URGENCE               | Médecine  |
|                        |                                  |           |
| <b>PLP</b>             |                                  |           |
| CHIKH Yamina           | ECONOMIE-GESTION                 | Médecine  |
| <b>AHU</b>             |                                  |           |
| CORVAISIER Mathieu     | PHARMACIE CLINIQUE               | Pharmacie |
| ROBIN Julien           | DISPOSITIFS MEDICAUX             | Pharmacie |



# **FACULTÉ DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

# ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Sonia Néré**  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **30/01/2025**

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**A mon jury de thèse**

Monsieur Patrick Saulnier, pour me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante pour votre relecture, le temps que vous y avez consacré, ainsi que pour vos enseignements au cours de mes études de pharmacie.

Monsieur Pierre Bigot, cher directeur de thèse, pour ton accompagnement précieux tout au long de cette aventure. Ton expertise, ta disponibilité et tes conseils ont été essentiels pour mener à bien ce travail. Merci d'avoir cru en ce projet et de m'avoir guidée avec bienveillance et rigueur.

Madame Carole Quentric, chère co-directrice de thèse et amie, pour avoir accepté de me suivre dans ce projet dont je te parle depuis quelques années déjà. Merci de m'avoir accueillie au sein de l'équipe Génito-Urinaire et m'avoir donné les clés de l'étude WITNESS.

Madame Annelise Govart, membre du jury et collègue précieuse, je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ta présence à mes côtés pour cette étape importante est un honneur et un vrai soutien pour moi.

**A ma famille**

À ma famille, qui a été mon pilier tout au long de ces années, je vous adresse mes plus sincères remerciements. Un mot particulier à mes parents, qui m'ont inculqué le goût de l'effort et la persévérance. Merci pour votre soutien au cours de mes études et merci d'avoir toujours cru en moi.

À mon conjoint, Brice, dont le soutien sans faille, la patience et l'amour m'ont permis d'aller au bout de ce projet, même dans les moments de doute. Merci chou, pour tout.

Et à mes trois enfants, Marceau, Bertille et Colette qui sont ma plus grande source d'énergie et d'inspiration, en particulier ma petite dernière, arrivée en plein cœur de cette aventure. Mon crapaud, ma bibi et ma coco, je vous aime.

## **A mes amis proches**

À mes amis : mes BFF53, mes p'tits toulousains, mes copines de pharma, mes collègues actuels ou anciens, mes « copains côté Brice »... Merci pour vos encouragements constants et vos taquineries faites toujours avec beaucoup de bienveillance. Le fameux « et ta thèse ? » risque de nous manquer.

Je n'oublie pas non plus mon premier directeur de thèse, Pascal. Bien que cette première tentative n'ait pas abouti, elle a été une étape importante dans mon parcours.

## **Aux membres du Comité Scientifique Witness**

Merci à vous, Bernard, Laurence, Philippe, Antoine, et Yann pour votre précieuse contribution sur cette étude observationnelle. Grâce à votre expertise et vos conseils avisés, nous avons pu obtenir des données de qualité et les publier afin de faire évoluer les connaissances sur la prise en charge des patients atteints de cancer du rein.

## **A Bristol Myers Squibb**

Merci à mon entreprise de m'avoir autorisée à utiliser les données de l'étude WITNESS pour soutenir ma thèse de pharmacie. J'ai eu la chance de rejoindre BMS il y a plus de 10 ans et de rencontrer de belles personnes qui m'ont fait confiance.

## **Et aussi à...**

Ma belle-famille, KappaSanté, la faculté de pharmacie d'Angers, les médecins que j'ai eu la chance de rencontrer dans le cadre professionnel...

## Table des matières

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>TABLE DES MATIERES .....</b>                            | <b>10</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>                        | <b>11</b> |
| <b>1. INTRODUCTION .....</b>                               | <b>13</b> |
| A. GENERALITES.....                                        | 13        |
| B. JUSTIFICATION DU SUJET .....                            | 20        |
| C. WITNESS COHORTE 1.....                                  | 23        |
| <b>2. MANUSCRIT .....</b>                                  | <b>26</b> |
| <b>3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....</b>                 | <b>56</b> |
| A. REVUE DE LA LITTERATURE .....                           | 56        |
| B. DONNEES DES PATIENTS PS $\geq$ 2 SOUS TKI .....         | 58        |
| C. APPORT DE LA SURVEILLANCE ET DES SOINS DE SUPPORT ..... | 63        |
| D. APPORT DU NIVOLUMAB CHEZ CES PATIENTS ?.....            | 64        |
| <b>4. CONCLUSION .....</b>                                 | <b>66</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                 | <b>67</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....</b>                  | <b>71</b> |

## Liste des abréviations

|               |                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| AMM           | Autorisation de Mise sur le Marché                                |
| BMS           | Bristol Myers Squibb                                              |
| CCR           | Carcinome à Cellules Rénale                                       |
| CCRa          | Carcinome à Cellules Rénale avancé                                |
| CRCCm         | Cancer du Rein à Cellules Claires métastatique                    |
| CBNPC         | Cancer Bronchique Non à Petites Cellules                          |
| CRF           | Case Report Form                                                  |
| CTLa4         | Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4                                  |
| ECOG PS       | Eastern Cooperative Oncology Group performance status             |
| EIs           | Événements Indésirables                                           |
| EILTs         | Événements Indésirables Liés au Traitement                        |
| HAS           | Haute Autorité de Santé                                           |
| IMDC          | International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium |
| IRM           | Imagerie par Résonance Magnétique                                 |
| ISUP          | International Society of Urological Pathology                     |
| ITK           | Inhibiteur de Tyrosine Kinase                                     |
| KPS           | Karnofsky Performance Status                                      |
| MRG           | Meilleure Réponse Globale                                         |
| MS            | Maladie Stable                                                    |
| MSKCC         | Memorial SloanKettereing Cancer Center Score                      |
| PD-1          | Programmed cell Death-1                                           |
| PD-L1 / PD-L2 | Programmed cell Death-Ligand 1/2                                  |
| pTNM          | pathological Tumor, Node, Metastasis                              |
| RC            | Réponse Complète                                                  |
| RECIST        | Response Evaluation Criteria in Solid Tumours                     |
| RP            | Réponse Partielle                                                 |
| SG            | Survie Globale                                                    |
| SSP           | Survie Sans Progression                                           |

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| TCM  | Taux de Contrôle de la Maladie     |
| TRO  | Taux de Réponse Objective          |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| VHL  | Von Hippel-Lindau                  |

# 1. INTRODUCTION

## A. Généralités

Dans le monde, chaque année, plus de 400 000 nouveaux cas de cancer du rein sont diagnostiqués [1], classant ce cancer à la 13<sup>ème</sup> position en termes de fréquence [2]. En France, avec 17 141 nouveaux patients diagnostiqués, le cancer du rein est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent, ce qui représentant environ 3% des cancers de l'adulte [3]. Entre 1990 et 2023, il y a eu une augmentation du nombre de cas de 199% ; augmentation particulièrement marquée chez les personnes de moins de 50 ans et chez les hommes [4]. Malgré ces derniers chiffres, la mortalité pour cause de cancer du rein reste stable avec 5 589 décès en 2018 [5].

Les principaux facteurs de risque associés à ce cancer sont le tabagisme et l'obésité ainsi que l'hypertension artérielle, considérée comme un éventuel facteur de risque [2].

Il s'agit d'une maladie hétérogène, constituée en majorité de carcinomes à cellules rénales (CCR) [5] représentant 80% des cancers du rein [6]. Le cancer du rein est un cancer le plus souvent asymptomatique, c'est pourquoi, dans la plupart des cas, il est diagnostiqué de façon fortuite lors d'un bilan d'imagerie (scanner ou échographie de l'abdomen) prescrit pour une tout autre raison. Moins fréquemment, le cancer du rein peut être découvert du fait de symptômes tels que l'hématurie, la présence d'une masse palpable au niveau des lombaires, une toux, une douleur au flanc, une polyglobulie, des complications telles que de l'œdème au niveau des jambes, une détérioration de l'état général ou encore par la découverte de métastases. De façon plus rare, il peut être décelé dans le cadre d'un bilan d'oncogénétique (Von Hippel-Lindau, VHL...) [2].

Le diagnostic du cancer du rein se base sur de l'imagerie : l'écho-doppler, la tomodensitométrie et l'IRM. A cela s'ajoute une évaluation de la fonction rénale au travers d'un bilan biologique [2]. La prise en charge sera différente selon le stade de la maladie : environ 60% des patients sont

diagnostiqués à un stade localisé, environ 40% des cas sont diagnostiqués au stade métastatique (métastases synchrones) et de 20 à 50% des stades localisés progresseront vers un stade métastatique malgré la néphrectomie (métastases métachrones) [7]. La survie des patients avec un cancer du rein est hautement dépendante du stade de la maladie au moment du diagnostic : à 5 ans, 93% de survie pour les stades localisés de stade I, 73% pour les stades II/III (maladie dite régionalisée avec une atteinte des ganglions lymphatiques) et 12% pour les stades IV qui correspondent au stade métastatique [7].

Une fois le diagnostic posé, un bilan histologique est également réalisé afin de confirmer le diagnostic et de déterminer l'histologie de la tumeur. En effet, deux histologies sont à distinguer dans le cancer du rein : le carcinome à cellules claires à 80% et les carcinomes non à cellules claires à 20%. Au sein de l'histologie de carcinomes non à cellules claires, deux types sont principalement retrouvés : le carcinome tubulo-papillaire (10-15%) et le carcinome chromophile (5%) [6]. Le compte-rendu anatomopathologique comprend plusieurs informations qui pourront avoir un impact sur la prise en charge du patient : le sous-type histologique, la présence ou absence d'une composante sarcomatoïde, le grade nucléolaire de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) pour les cancers du rein à cellules claires et les papillaires, la présence de nécrose et d'embolies vasculaires et enfin le stade pTNM (Tumor, Node, Metastasis) donnant une indication sur la taille tumorale, le statut ganglionnaire et la présence ou non de métastases.

La prise en charge du cancer du rein métastatique dépend principalement du stade de la maladie et de l'histologie. Pour les stades localisés, le traitement de référence repose sur la chirurgie et depuis peu, un traitement systémique, le pembrolizumab (immunothérapie), peut-être administré en adjuvant chez des patients à haut risque de récurrence [8,9].

| Traitements possibles               | Formes localisées               |                                                                                                   |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Petites tumeurs < 4 cm          | Tumeurs > 4 cm                                                                                    |
| Chirurgie                           | Néphrectomie partielle          | Néphrectomie partielle ou néphrectomie totale                                                     |
| Traitement systémique               | Immunothérapie (pembrolizumab*) |                                                                                                   |
| Radiothérapie                       | -                               | Radiothérapie stéréotaxique ablative (si patient inopérable mais nécessitant un traitement local) |
| Surveillance ou surveillance active | Réservé à certains patients**   | -                                                                                                 |

Tableau 1 : Prise en charge des formes localisées du cancer du rein [2]

\*Le pembrolizumab est remboursé depuis le 20 novembre 2024 [9].

\*\* La surveillance active consiste à surveiller un patient avec une petite tumeur du rein avec des examens cliniques et des examens d'imagerie de façon répétée. La surveillance, quant à elle, repose sur une surveillance clinique seule. Le choix s'effectue en fonction de l'espérance de vie du patient et de la taille tumorale. En effet, pour un patient avec une espérance de vie limitée, une simple surveillance peut être privilégiée. Pour les patients avec une tumeur de moins de 2 cm, la surveillance active peut-être recommandée avec la mise en place d'un traitement différé si besoin. Cette prise en charge est particulièrement adaptée aux patients âgés avec de nombreuses comorbidités associées. Chez un patient avec une tumeur de taille >3 cm, c'est la néphrectomie partielle qui doit, majoritairement, être proposée [2].

Pour les formes métastatiques, la prise en charge repose essentiellement sur les traitements systémiques. Dans le cancer du rein avancé ou métastatique, les traitements médicamenteux ont évolué très rapidement ces dernières années en passant d'un standard à base d'Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITKs) comme le sunitinib ou le cabozantinib à un nouveau standard avec l'immunothérapie,

offrant de nouvelles perspectives aux patients avec une meilleure efficacité et qualité de vie associée [2]. (Tableaux 2 et 3)

| Score pronostic IMDC | 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement |                                                                                                                                                                      |
|----------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Favorable</b>     | Standard de prise en charge          | <b>Pembrolizumab + Axitinib (Haut)</b><br><b>Nivolumab + Cabozantinib (Haut)</b><br><b>Pembrolizumab + Lenvatinib (Haut)</b>                                         |
|                      | Options                              | Sunitinib<br>Pazopanib                                                                                                                                               |
| <b>Intermédiaire</b> | Standard de prise en charge          | <b>Nivolumab + Ipilimumab (Haut)</b><br><b>Pembrolizumab + Axitinib (Haut)</b><br><b>Nivolumab + Cabozantinib (Haut)</b><br><b>Pembrolizumab + Lenvatinib (Haut)</b> |
|                      | Options                              | Sunitinib<br>Pazopanib                                                                                                                                               |
| <b>Défavorable</b>   | Standard de prise en charge          | <b>Nivolumab + Ipilimumab (Haut)</b><br><b>Pembrolizumab + Axitinib (Haut)</b><br><b>Nivolumab + Cabozantinib (Haut)</b><br><b>Pembrolizumab + Lenvatinib (Haut)</b> |
|                      | Options                              | Sunitinib<br>Pazopanib                                                                                                                                               |

Tableau 2 : Recommandations de traitements systémiques en 1L du CRCCm (niveau de preuve) [2]

| Traitement reçu en 1 <sup>ère</sup> ligne                                          | 2 <sup>ème</sup> ligne                                            | 3 <sup>ème</sup> ligne    |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Sunitinib<br>Pazopanib                                                             | Cabozantinib<br>Nivolumab                                         | Nivolumab<br>Cabozantinib |
| Pembrolizumab + Axitinib<br>Nivolumab + Cabozantinib<br>Pembrolizumab + Lenvatinib | ITK<br>anti-angiogénique non administré en 1 <sup>ère</sup> ligne | Autre thérapie ciblée     |
| Nivolumab + Ipilimumab                                                             | ITK<br>anti-angiogénique                                          | Autre thérapie ciblée     |

Tableau 3 : Recommandations de traitements systémiques en 2L et 3L du CRCCm [2]

L'immunothérapie repose sur l'usage d'inhibiteurs de checkpoint immunitaires qui peuvent cibler le récepteur du PD-1 (Programmed cell Death-1) à savoir le nivolumab ou le pembrolizumab ou encore cibler le CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) comme l'ipilimumab. Le PD-1 est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T. La liaison du PD-1 avec ses ligands : PD-L1 et PD-L2, présents à la surface des cellules tumorales ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral, va conduire à l'inhibition de l'activité des lymphocytes T. A titre d'exemple, le nivolumab, un anticorps monoclonal humain de type IgG-4, anti-PD-1, bloque la liaison entre le PD-L1 ou PD-L2 et le PD-1 et ainsi supprime l'inhibition de l'activité des lymphocytes T (Figure 1) [10,11].

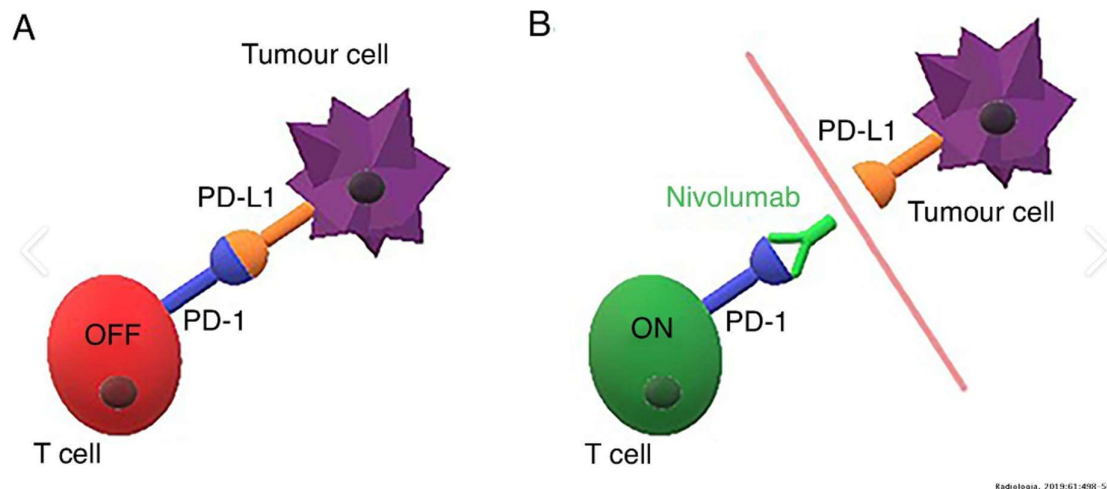


Figure 1 : Mécanisme d'action du nivolumab [10]

Le nivolumab est la première immunothérapie approuvée en Europe et aux Etats-Unis en monothérapie dans le traitement du cancer du rein en 2L [12]. Cet avis repose sur les données de la Checkmate-025 ; étude pivot de phase 3 randomisée qui comparait, chez des patients avec un cancer du rein avancé et traités antérieurement, le nivolumab (3 mg/kg toutes les deux semaines) à l'évérolimus (10 mg une fois par jour) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'étude a conclu à une efficacité clinique du nivolumab avec un bénéfice en survie globale et un bon profil de tolérance [13]. En France, le nivolumab est disponible depuis décembre 2016 chez les patients avec un stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (Vascular endothelial growth factor) (tableau 3) [14].

Depuis quelques années déjà, l'immunothérapie a remonté les lignes de traitements et les combinaisons à base d'immunothérapies sont désormais le standard en 1L du cancer du rein à cellules claires avancé ou métastatique [2] (tableau 2). La première combinaison à base d'immunothérapie ; nivolumab en association à l'ipilimumab, a obtenu une AMM en 2019 [15]. Depuis, plusieurs combinaisons sont disponibles et le choix de l'une ou l'autre repose notamment sur le critère IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) qui permet d'évaluer notamment le pronostic

des patients atteints de cancer du rein : bon, intermédiaire ou défavorable. Le score IMDC est compris entre 0 et 6 (Tableau 4) et se calcule en fonction du nombre de facteurs de risque listés ci-dessous présents chez le patient :

- Un score de Karnofsky inférieur à 80%
- Une période de moins d'un an entre le diagnostic de cancer du rein et la mise en place du traitement systémique
- Une hypercalcémie
- Une anémie
- Une thrombocytose
- Une neutropénie

| Nombre de facteurs de risque | Pronostic     |
|------------------------------|---------------|
| 0 facteur de risque          | Bon           |
| 1 ou 2 facteurs de risque    | Intermédiaire |
| 3 à 6 facteurs de risque     | Défavorable   |

Tableau 4 : Classification de Heng – Score pronostic IMDC [16]

Ce critère intervient uniquement dans le choix de traitement de 1L. Les recommandations de l'Association Française d'Urologie préconisent, en 2L, après échec d'un ITK, deux options principales : le nivolumab ou le cabozantinib. Le choix reste à la discrétion du médecin [2] qui repose notamment sur le traitement reçu en 1L, l'état général du patient, la ou les localisations métastatiques, la présence ou non de comorbidités associées et le type de comorbidités, l'âge du patient...

## B. Justification du sujet

Les essais cliniques à visée d'enregistrement constituent la référence pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements, toutefois certaines populations de patients sont peu ou pas représentées dans ces essais du fait de critères d'inclusion ou d'exclusion spécifiques. Ces populations de patients sont, entre autres, les patients âgés ou patients avec un état général altéré mais aussi en insuffisance rénale ou avec des métastases cérébrales [17,18]. Ainsi, les données de ces études pivots ne permettent pas toujours d'analyser les éventuelles différences liées aux caractéristiques socio-démographiques et/ou d'appréhender l'efficacité et la tolérance du traitement étudié dans ces petits groupes de patients. C'est pourquoi la HAS incite les Laboratoires pharmaceutiques à mettre en place des études observationnelles une fois le médicament disponible [19].

Après l'obtention de l'AMM du nivolumab en 2L+ du cancer du rein, le Laboratoire Bristol Myers Squibb (BMS) a mis en place une étude observationnelle, nationale, prospective, multicentrique ; WITNESS, qui étudie l'efficacité et la tolérance du médicament en 2L ou 3L de traitement chez des patients avec un carcinome à cellules rénales au stade avancé ou métastatique.

Parmi les objectifs de l'étude figurent la survie globale des patients à 3 ans minimum de suivi (critère d'évaluation principal), et des objectifs secondaires tels que l'étude de sous-groupes de patients habituellement peu ou pas représentés dans les essais cliniques [20]. Les patients avec un état général altéré font généralement partie de ces sous-groupes de patients le plus souvent exclus des essais cliniques à visée d'enregistrement puisque l'état général est un paramètre clé dans la décision de mise en place ou non d'un traitement systémique.

| Activité                                                 | Echelle de Karnofsky |                                                               | ECOG |
|----------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|------|
| Activité normale                                         | 100                  | Asymptomatique                                                | 0    |
|                                                          | 90                   | Symptômes mineurs                                             | 1    |
|                                                          | 80                   | Légèrement limitée                                            |      |
| Incapacité de travailler ;<br>séjour possible à domicile | 70                   | Assume ses besoins personnels                                 | 2    |
|                                                          | 60                   | Assistance occasionnelle + soins médicaux fréquents           |      |
|                                                          | 50                   | Assistance constante et soins médicaux fréquents.             | 3    |
| Incapable de s'occuper<br>de lui-même                    | 40                   | Handicapé. Etat qui nécessite des soins et une assistance.    |      |
|                                                          | 30                   | Lourdement handicapé. Hospitalisation indiquée.               | 4    |
|                                                          | 20                   | Hospitalisation nécessaire. Traitement de support nécessaire. |      |
|                                                          | 10                   | Moribond                                                      |      |
|                                                          | 0                    | Mort                                                          | 5    |

Tableau 5 : Equivalence entre le score de Karnofsky et le score ECOG [21], [22]

L'état général du patient, défini par le niveau d'indépendance et d'autonomie, peut être évalué selon différentes échelles telles que l'Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) et le score de Karnofsky ou Karnofsky performance status (KPS) (tableau 5). L'échelle permettant de calculer le KPS décroît de 100 ; capacité à réaliser des activités quotidiennes normales sans symptômes ou signes autres de la maladie, à 0, signifiant la mort [23]. L'échelle ECOG PS compte seulement 6 points allant de 0 (complètement actif) à 5 (mort) [24].

Les patients avec un état général altéré ont d'autres caractéristiques cliniques (liées ou non à leur cancer) qui diffèrent et de fait, cela constitue une population relativement hétérogène. Ces dernières années, il a été démontré que le score PS (Performance Status) était un facteur pronostique dans

la prise en charge du cancer de la vessie, du poumon, du foie mais aussi du cancer du rein métastatique [25, 26, 27, 28]. Ce score PS (KPS < 70 / ECOG PS 2), défini comme un mauvais facteur pronostique, est inclus dans l'évaluation de deux scores utilisés par les médecins afin d'orienter la prise en charge : l'IMDC et le Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score (MSKCC) [16, 29].

En se basant sur des données d'études prospectives et rétrospectives évaluant l'immunothérapie dans d'autres tumeurs que le cancer du rein, ces patients avec un état général altéré présentent une moins bonne efficacité. Cette caractéristique est notamment retrouvée dans les cas de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), de carcinome urothélial avancé et dans le mélanome [30]. Dans le cas du cancer du rein, une étude rétrospective publiée récemment portant sur les combinaisons à base d'immunothérapie en 1L du cancer du rein métastatique, démontre également des résultats en termes d'efficacité inférieurs aux données reportées dans les études pivots excluant les PS  $\geq 2$  [31].

Dans le choix de prise en charge d'un patient atteint d'un cancer du rein au stade avancé avec un état général altéré, le clinicien doit ainsi prendre en compte plusieurs paramètres à savoir : est-ce que le patient supportera les effets indésirables du traitement ? Le traitement systémique allongera-t-il la survie globale du patient ou le taux de réponses ? Faut-il privilégier chez ce patient des soins de support ? L'hypothèse ici serait que les patients en 2L et plus atteint d'un CRCCm avec un état général altéré (PS  $\geq 2$ ) aient de moins bons résultats en termes d'efficacité que les patients inclus dans les études pivots, les PS 0 et 1. Ainsi et logiquement, deux questions centrales se posent : Quelle est la meilleure prise en charge pour ces patients ? Est-ce que le nivolumab apporte un réel bénéfice chez ces patients ?

## C. WITNESS cohorte 1

WITNESS (NCT03455452) est une étude française observationnelle prospective, portant sur le nivolumab en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne (cohorte 1) ou nivolumab plus ipilimumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (cohorte 2) chez des patients avec un CRCC avancé. Le protocole de la cohorte 1 de WITNESS prévoyait un suivi des patients sur une période de 3 ans démarrant de la date d'initiation du nivolumab jusqu'au décès, retrait de consentement ou perte de vue ou encore jusqu'à la fin de la période de suivi de 3 ans. Pendant la période de suivi des patients dans l'étude WITNESS, les évaluations étaient réalisées selon la pratique du centre et de l'investigateur. Un Case Report Form (CRF) électronique était mis à disposition des investigateurs facilitant la collecte des données patients à différents temps : J0, semaine 6 puis mois 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36. S'agissant d'une étude dite « de vraie vie », les critères d'inclusion/exclusion n'étaient que peu restrictifs. En effet, les patients majeurs avec un diagnostic confirmé de CRCC avancé, ayant reçu jusqu'à deux lignes de traitement antérieur, qui avaient commencé le nivolumab pour la première fois selon les recommandations d'utilisation françaises et enfin qui avaient donné leur consentement oral, pouvaient être inclus dans cet essai. Il était exclu les patients ayant eu un cancer dans les 5 ans qui nécessitait un traitement systémique, les patients ayant déjà reçu un anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA4, ceux inclus dans un essai interventionnel ainsi que les femmes enceintes et patients sous tutelle. Par voie de conséquence, les patients avec un état général altéré pouvaient être inclus.

Ici, cette analyse en sous-groupe, basée sur le rapport final de la cohorte 1 (gel de base le 16 juin 2023) des patients avec un CRCC avancé ayant reçu du nivolumab en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, a donc pour objectif principal d'étudier les caractéristiques cliniques et démographiques des patients PS > ou égal à 2 ainsi que leurs données d'efficacité et de tolérance. Pour ce faire, divers critères d'évaluation ont été sélectionnés :

- Estimation de la survie globale (SG) avec un minimum de suivi de 3 ans, la durée de traitement et la médiane de durée de traitement avec le nivolumab.
- Estimation de la survie sans progression (SSP), de la meilleure réponse globale (MRG), du taux de réponse objective (TRO ; défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète [RC] ou une réponse partielle [RP]), et du taux de contrôle de la maladie (TCM ; défini comme la proportion de patients présentant une RC, une RP ou une maladie stable [MS]) ; les taux de réponse ont été calculés en se basant sur l'évaluation clinique ou les critères d'évaluation de la réponse (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours , RECIST v1.1) par l'investigateur de l'étude.
- Description de l'incidence et de la gravité des événements indésirables (EIs) et EI reliés au traitement (EILTs).
- Description également des EIs graves définis comme un évènements inattendus au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale [32]. La sévérité et la relation au nivolumab étaient déterminées par le médecin investigateur.

Des questionnaires de qualité de vie ont également été collectés avec toutefois peu de questionnaires remplis puisque les questionnaires ont été intégrés au protocole en milieu d'étude au cours d'un amendement et que leur remplissage était optionnel. Pour les patients PS  $\geq 2$ , seuls 38 patients ont complété au moins deux questionnaires qualité de vie.

Au total, 69 investigateurs, répartis dans 62 centres ont contribué à l'inclusion de 330 patients dans la cohorte 1 WITNESS entre janvier 2018 et décembre 2019. Parmi ces 330 patients, 324 patients faisaient partie de la population d'efficacité avec 6 patients exclus pour les raisons suivantes : 2 patients décédés avant initiation du traitement, 2 patients ayant reçu le nivolumab en 4<sup>ème</sup> ligne et un en 1<sup>ère</sup>

ligne ainsi qu'un patient finalement sans cancer du rein. Sur ces 324 patients, 315 patients ont eu une évaluation de leur état général via le score PS : 256 avaient un état général correct (0 ou 1) et 59 (18%) patients avaient un état général altéré ( $\geq 2$ ).

## 2. MANUSCRIT

***EFFICACITE ET TOLERANCE DU NIVOLUMAB EN 2L OU 3L DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS  
AVEC UN CRCCm PS ≥ 2 : ANALYSE EN SOUS-GROUPE DE L'ETUDE OBSERVATIONNELLE  
WITNESS***

**Auteurs**

Sonia Néré<sup>1</sup>, Carole Quentric<sup>2\*</sup>, Pierre Bigot<sup>3</sup>

**Affiliations**

<sup>1,2</sup>Bristol Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France ; <sup>3</sup>Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers  
CEDEX 9, France.

\*Désormais chez Daiichi Sankyo Oncology France, Rueil-Malmaison, France

**Auteur correspondant**

Sonia Néré, 33 rue de Neuilly, 92110 Clichy, France ; 06 70 19 56 88

## Points clés

- Les patients avec un cancer du rein avancé (CRCCa) au stade avancé ayant progressé après une première ligne ou deux d'ITK et un ECOG PS  $\geq 2$  sont le plus souvent exclus des essais cliniques interventionnels.
- A ce jour, il n'y a que peu de données chez ce sous-groupe de patients.
- WITNESS cohorte 1 est une étude observationnelle prospective portant sur l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie chez des patients avec un CRCCa en France.
- Les patients ECOG PS  $\geq 2$  pouvaient être inclus dans cet essai.
- L'efficacité du nivolumab dans ce sous-groupe de patients est moins bonne que dans la population des patients ECOG PS 0 et 1 avec toutefois un bon profil de tolérance.

## Résumé

**Rationnel :** Le nivolumab est indiqué en seconde ligne thérapeutique et plus dans le cancer du rein métastatique. Nous analysons dans cette étude, les résultats du nivolumab chez les patients avec une altération majeure de l'état général.

**Patients et méthodes :** A partir des données de l'étude prospective multicentrique de phase 4 WITNESS, nous avons analysé la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO), et les événements indésirables liés au traitement (EILTs) en fonction de l'ECOG Performance Status (PS <2 ou ≥ 2).

**Résultats :** Sur 324 patients inclus dans l'étude, 59 avaient un PS≥2. Les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 2.8 mois (95% CI 2.1 – 4.1) et 6.5 mois (95% CI 2.6 – 6.7) pour les patients PS ≥ 2 versus 5.4 mois (95% CI 4.5 – 6.3) et 25.5 mois (95% CI 22.4 – 28.9) pour les patients PS 0-1 ( $p < 0.0001$ ). Le taux de réponse objective était de 36.3% chez les patients PS 0 et 1 et de 18.6% chez les PS ≥ 2 ( $p < 0.0001$ ). La tolérance était comparable avec respectivement 13.6% et 16.0% d'EILTs graves dans le groupe PS≥2 versus et PS 0-1 ( $p = 0.6389$ ).

**Conclusion :** Les patients PS≥2 ont une efficacité du nivolumab en seconde ligne thérapeutique et plus moins bonne que les patients PS 0-1. L'utilisation du nivolumab semble cependant justifiée chez ces patients en raison d'un TRO de 39% et d'un profil de tolérance acceptable.

## Summary

**Rationale:** Nivolumab is indicated as a second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. In this study, we analyze the outcomes of nivolumab in patients with significant impairment of general health.

**Patients and Methods:** Using data from the phase 4 multicenter prospective WITNESS study, we evaluated overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), and treatment-related adverse events (TRAEs) based on ECOG Performance Status (PS <2 vs. ≥2).

**Results:** Among the 324 patients included, 59 had a PS ≥2. The median PFS and OS were 2.8 months (95% CI 2.1–4.1) and 6.5 months (95% CI 2.6–6.7), respectively, for patients with PS ≥2, compared to 5.4 months (95% CI 4.5–6.3) and 25.5 months (95% CI 22.4–28.9) for those with PS 0-1 ( $p < 0.0001$ ). The ORR was 39.0% (28.9% partial response and 7.4% complete response) for patients with PS 0-1, versus 70.7% (2.0% partial response and 1.0% complete response) for those with PS ≥2 ( $p =$ ). Tolerability was similar, with 13.6% and 16.0% ( $p = 0.6389$ ) of severe TRAEs in the PS ≥2 and PS 0-1 groups, respectively.

**Conclusion:** Patients with PS ≥2 exhibit poorer efficacy outcomes with nivolumab as a second-line therapy compared to those with PS 0-1. However, the use of nivolumab appears justified in this population due to an ORR of 39% and a favorable safety profile.

**Key words:** renal carcinoma, nivolumab, performance status, second line, metastatic

## INTRODUCTION

En France, l'incidence du cancer du rein a été estimée 17 141 nouveaux cas en 2023, soit une augmentation d'incidence de 199 % entre 1990 et 2023. Cette augmentation est particulièrement marquée chez les individus de moins de 50 ans et chez les hommes [1]. Malgré l'augmentation significative du nombre de cancers du rein en France, la mortalité par cancer du rein reste stable avec 5 589 décès en 2018 [2]. La survie des patients avec un cancer du rein est dépendante du stade de la maladie au moment du diagnostic avec, à 5 ans, 93% de survie pour les stades localisés de stade I, 72.5% pour les stades II/III (on parle de maladie régionalisée avec une atteinte des ganglions lymphatiques) et 12% pour les stades IV qui correspondent au stade métastatique [3].

Le nivolumab est la première immunothérapie approuvée en Europe et aux US en monothérapie pour le traitement du cancer du rein en seconde ligne thérapeutique (2L) [4]. Cet avis repose sur les données de l'étude Checkmate-025 ; étude de phase 3 randomisée qui comparait, chez des patients avec un cancer du rein avancé et traités antérieurement, le nivolumab (3 mg/kg toutes les deux semaines) à l'évérolimus (10 mg une fois par jour) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, et qui a démontré une efficacité clinique avec un bénéfice en survie globale et un bon profil de tolérance [5].

En France, le nivolumab est disponible depuis décembre 2016 au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF [6]. Depuis, l'immunothérapie a remonté les lignes et les combinaisons à base d'immunothérapies sont désormais le standard en première ligne du cancer du rein à cellules claires avancé ou métastatique (CRCCm) [3].

Les essais cliniques d'enregistrement constituent la référence pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements, toutefois certaines populations de patients sont peu ou pas représentées

du fait de critères d'inclusion ou d'exclusion spécifiques. Ces populations de patients sont, par exemple, les patients âgés ou avec un état général altéré [7]. Ainsi, les données des essais d'enregistrement ne permettent pas toujours d'analyser les éventuelles différences liées aux caractéristiques socio-démographiques et/ou d'appréhender l'efficacité et la tolérance du traitement étudié dans ces sous-groupes de patients. C'est pourquoi la HAS incite les laboratoires pharmaceutiques à mettre en place des études observationnelles une fois le médicament disponible [8].

A la suite de l'obtention d'AMM du nivolumab, une étude observationnelle, française, prospective, multicentrique et de vraie vie ; WITNESS (NCT03455452), a étudié l'efficacité et la tolérance du nivolumab en 2L ou 3L de traitement chez des patients avec un CRCCm. Parmi les objectifs de cette étude figuraient la survie globale des patients à 3 ans minimum de suivi (critère d'évaluation principal) et des objectifs secondaires tels que l'étude de sous-groupes de patients habituellement peu ou pas représentés dans les essais cliniques.

Les patients avec un état général altéré font partie de ces sous-groupes de patients le plus souvent exclus des essais cliniques à visée d'enregistrement puisque l'état général est un paramètre clé dans le choix de traitement et qu'il s'agit de patients avec de nombreuses comorbidités associées et lourdement traités. L'état général du patient, défini par le niveau d'indépendance et d'autonomie, peut être évalué selon différentes échelles telles que l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et le score de Karnofsky [9 ; 10]. Le score PS (Performance Status) est un facteur pronostique utilisé pour qualifier l'état général de patients avec une tumeur solide incluant le CRCCm. Ce score PS (KPS < 70/ECOG PS 2), défini comme un mauvais facteur pronostique, est inclus dans l'évaluation de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) qui est utilisé pour orienter la prise en charge des patients atteints d'un CRCCm [11 ; 12].

En se basant sur des données d'études prospectives et rétrospectives évaluant l'immunothérapie dans d'autres tumeurs que le cancer du rein, ces patients avec un état général altéré ont de moins bons résultats en termes d'efficacité, c'est notamment le cas dans le cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome urothélial avancé et le mélanome [10,13]. Dans le CRCCm, une étude rétrospective publiée récemment portant sur les combinaisons à base d'immunothérapie en 1L du cancer du rein métastatique, démontre également des résultats en termes d'efficacité inférieurs aux données reportées dans les études pivots excluant les PS  $\geq 2$  [13].

WITNESS (NCT03455452) est une étude observationnelle prospective, portant sur le nivolumab en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne (cohorte 1) ou nivolumab plus ipilimumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (cohorte 2) chez des patients avec un CRCC avancé. Cette analyse, basée sur le rapport final de la cohorte 1 (gel de base le 16 juin 2023) de l'étude WITNESS a pour objectif principal d'étudier les caractéristiques cliniques et démographiques des patients PS  $>$  ou égal à 2 ainsi que leurs données d'efficacité et de tolérance.

## **Méthodologie**

### **Design d'étude**

WITNESS est une étude française prospective, non interventionnelle portant sur des patients avec un CRCC avancé.

Les patients de la cohorte 1 ont reçu du nivolumab en monothérapie en deuxième ou troisième ligne de traitement pour leur cancer du rein avancé selon le RCP.

- Le protocole prévoyait un suivi des patients sur une période de 3 ans à partir de la date d'initiation du traitement jusqu'au décès, retrait de consentement ou perte de vue, ou encore jusqu'à la fin de la période de suivi de 3 ans.
- Pendant la période de suivi, les évaluations étaient réalisées selon la pratique clinique locale du centre et de l'investigateur. Les données étaient saisies dans un CRF électronique et étaient fixées comme suit : J0, semaine 6 puis mois 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36.

L'étude a été approuvée par tous les comités d'éthique, comités d'examen indépendants, autorités réglementaires et/ou autres organes de gouvernance locaux concernés, et a été menée conformément aux lignes directrices de la Société internationale de pharmaco-épidémiologie relatives aux bonnes pratiques en matière de pharmaco-épidémiologie et aux lignes directrices de l'Union européenne relatives à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain.

Un consentement oral a été obtenu pour chacun des patients inclus dans cette étude.

### **Population de patients**

Dans cet essai, pouvaient être inclus des patients majeurs avec un diagnostic confirmé de CRCC avancé ayant reçu jusqu'à 2 lignes de traitement antérieur, ayant démarré un traitement par

nivolumab pour la première fois selon les recommandations d'utilisation françaises et ayant donné leur consentement oral.

Les patients étaient exclus s'ils avaient eu un autre cancer dans les 5 dernières années qui nécessitait un traitement, s'ils avaient reçu un anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA4, s'ils étaient inclus dans un essai interventionnel et les femmes enceintes ou patients sous tutelle.

Au total, 330 patients ont été inclus entre janvier 2018 et décembre 2019. La première visite du premier patient a eu lieu le 21/01/2018 et la première visite du dernier patient le 09/12/2019.

### **Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de l'étude WITNESS est la survie globale à 3 ans minimum de suivi. Le gel de base de cette analyse finale a eu lieu le 16 juin 2023.

Notre analyse porte sur le sous-groupe de patients avec un état général altéré caractérisé par un PS  $\geq 2$ . Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients, les caractéristiques traitement ainsi que les données d'efficacité et de tolérance ont été reportées.

Les critères d'évaluation étaient les suivants :

- Estimation de la survie globale (SG) dans la population générale (avec un minimum de suivi de 3 ans) mais aussi dans le sous-groupe d'intérêt des patients avec un état général altéré, la durée de réponse et la médiane de durée de traitement avec le nivolumab.
- Estimation de la survie sans progression (SSP), de la meilleure réponse globale (MRG), du taux de réponse objective (TRO ; défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète [RC] ou une réponse partielle [RP]), et du taux de contrôle de la maladie (TCM ; défini comme la proportion de patients présentant une RC, une RP ou une maladie stable [MS]) dans la population globale et dans les sous-groupes pertinents ; les taux de

réponse ont été calculés en se basant sur l'évaluation clinique ou les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1) par l'investigateur de l'étude.

- Description de l'incidence et de la gravité des événements indésirables (EIs) et EI reliés au traitement selon les critères terminologiques communs pour les EIs du National Cancer Institute version 4.8.
- Description également des EIs graves définis comme un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale. La sévérité et la relation au nivolumab étaient déterminées par le médecin investigateur [14].

Des questionnaires qualité de vie ont également été collectés avec toutefois peu de questionnaires remplis puisque les questionnaires ont été intégrés au protocole en milieu d'étude au cours d'un amendement.

### **Analyse statistique**

S'agissant d'une étude observationnelle non comparative, la taille de l'échantillon a été estimée sur la base de la largeur souhaitée de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). En se basant sur la Checkmate 025 et le taux de survie globale à 1 an d'environ 70%, il a été déterminé qu'un échantillon de 323 patients permettrait d'obtenir une estimation de la proportion de patients toujours en vie à 1 an avec une précision de  $\pm 5,0$  % [5].

Les caractéristiques cliniques des patients ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives.

Les données d'OS et de PFS ont été évaluées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La médiane et les IC à 95 % bilatéraux ont été calculés. Les patients ont été censurés à la date de la

dernière saisie de visite ou de la dernière évaluation pour ceux qui ont été perdus de vue, ou à la date d'inscription à un essai clinique.

Les ORR, DCR et BOR ont été reportés sous forme de taux.

L'analyse statistique en sous-groupe réalisée en fonction du score PS est descriptive et permet l'obtention d'une analyse complète du sous-groupe.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS v9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide des tests de Khi2 de Pearson. Ces tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité fixé à 0,05. Les courbes de survie ont été analysées par la méthode de Kaplan Meyer et les comparaisons faites par un test le log rank.

## Résultats

### Patients

Les patients de l'étude ont été inclus de janvier 2018 à décembre 2019 par 69 investigateurs répartis dans 62 centres français. Chaque investigateur a inclus entre 1 et 17 patients (médiane : 4 ; moyenne : 4,8 ( $\pm$  3.7)).

Au total, 324 patients ont été inclus et 6 patients exclus secondairement pour les raisons suivantes : 2 patients décédés avant initiation du traitement, 2 patients ayant reçu le nivolumab en 4<sup>ème</sup> ligne et un en 1<sup>ère</sup> ligne ainsi qu'un patient finalement sans cancer du rein. 328 patients font partie de la population de tolérance ; 2 patients n'ayant pas reçu le traitement avant leur décès. Sur ces 324 patients, seuls 315 patients ont eu une évaluation de leur état général via le score PS : 256 avaient un état général conservé ( $< 2$ ) et 59 patients avaient un état général altéré (18%).

D'après les données de l'analyse finale, il y a eu 64.1% d'arrêts prématurés chez les patients PS 0 et 1 et 89.8% chez les patients PS  $\geq 2$ . Dans les deux groupes, la raison principale était les décès qui représentaient 89% des causes d'arrêts prématurés.

Les caractéristiques des patients ainsi que les traitements reçus antérieurement sont résumés dans le tableau 1. Les patients avec un PS  $\geq 2$  avaient un âge médian 72 ans, 75% de néphrectomies antérieures et 28,8 % étaient en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement

La médiane de durée de traitement était plus courte chez les patients PS  $\geq 2$  que chez les patients PS 0 et 1 ; respectivement 2.1 mois (1.1 – 2.8) versus 4.6 mois (3.7 – 5.6) ( $p < 0.0001$ ).

## Efficacité

La médiane de SG était de 6.5 mois (95% CI 2.6 – 6.7) pour les patients PS  $\geq 2$  versus 25.5 mois (95% CI 22.4 – 28.9) pour les patients PS 0 et 1 ( $p < 0.0001$ ). A 3 ans, 12.9% des patients PS  $\geq 2$  étaient en vie versus 39.3% des patients PS 0-1 ( $p < 0.001$ ). (Figure 1)

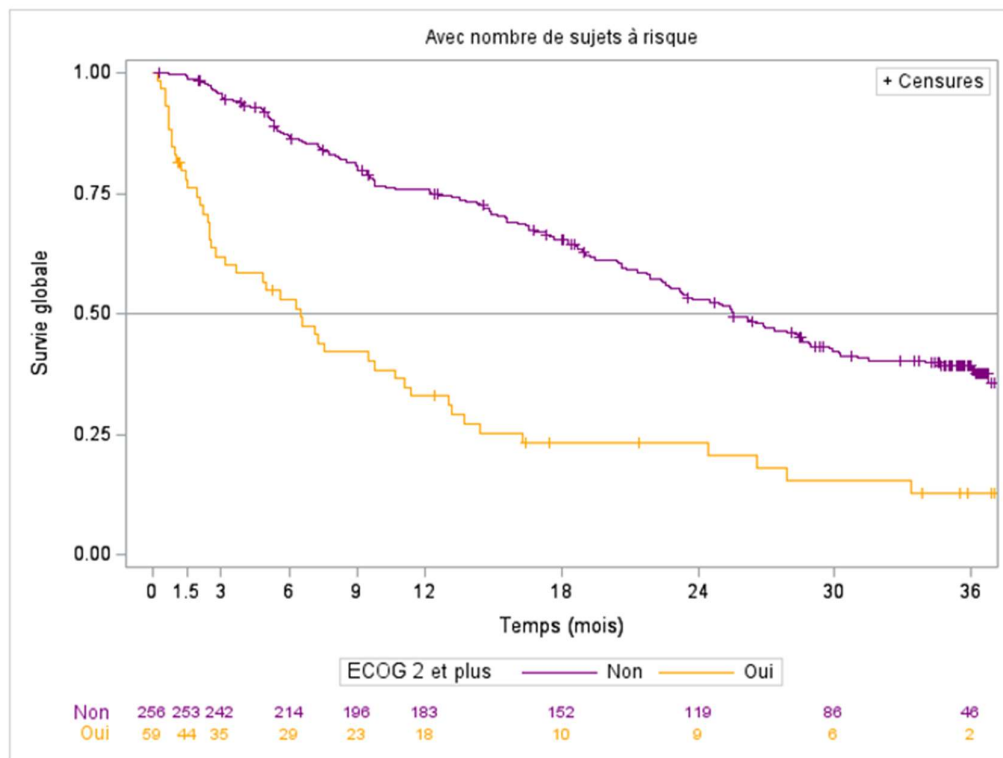


Figure 1 : Survie globale des patients inclus dans l'étude WITNESS en fonction du PS

La médiane de SSP était de 2.8 mois (CI 95% 2.1 - 4.1) pour les patients PS  $\geq 2$  vs 5.4 mois (CI 95% 4.5 - 6.3) pour les patients PS 0 et 1 ( $p = 0.0004$ ). A 3 ans, 8.2% des patients PS  $\geq 2$  n'avaient pas progressé versus 13.2% pour les patients PS 0-1 ( $p < 0.01$ ) (Figure 2).

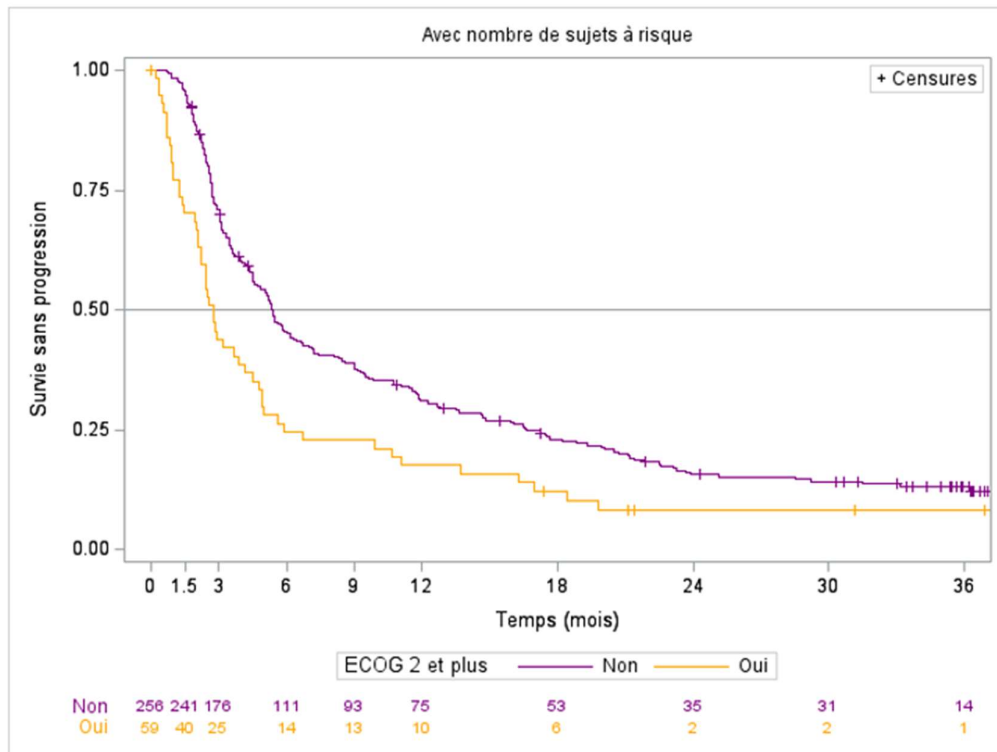


Figure 2 : Survie Sans Progression des patients inclus dans l'étude WITNESS en fonction du PS

En termes de réponses, le taux de réponse objective était de 36.3% chez les patients PS 0 et 1 et de 18.6% chez les PS  $\geq 2$  ( $p < 0.0001$ ). Une réponse complète était observée chez 19 patients avec un état général conservé (7.4%) contre 2 patients avec un PS  $\geq 2$  (3.4%). Une réponse partielle était observée chez 28,9 % des patients PS 0-1 vs 15,3% des patients PS  $\geq 2$ . Concernant le contrôle de la maladie, 70.7% des patients PS 0-1 étaient en contrôle de la maladie versus seulement 39.0% pour les patients PS  $\geq 2$  ( $p < 0.0001$ ) (tableau 2). La durée médiane de réponse était similaire entre les deux groupes de patients avec 14.5 mois pour les patients PS 0 et 1 et 13.5 mois pour les patients PS  $\geq 2$ . (Figure 3)

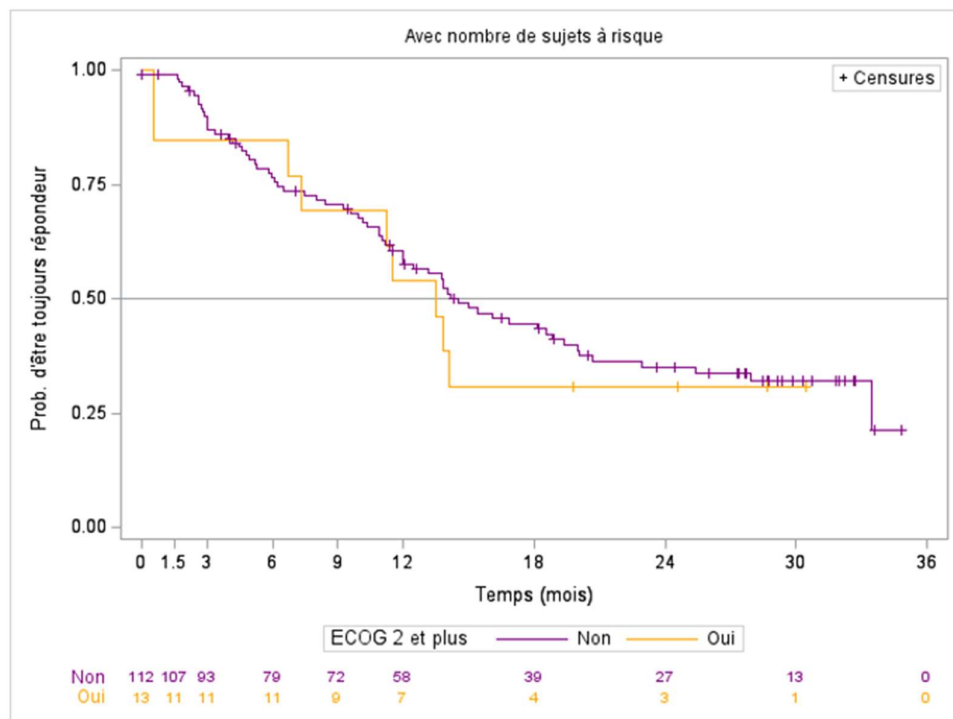


Figure 3 : Durée de réponse des patients inclus dans l'étude WITNESS en fonction du PS

## Tolérance

Pour les patients  $PS \geq 2$ , 22.0% d'événements indésirables liés au traitement (EILTs) ont été reportés. Chez les patients  $PS \geq 2$ , les EILTs les plus fréquents étaient des troubles endocriniens avec majoritairement des hypothyroïdies (5.1%) suivis de troubles gastro-intestinaux tels que des occlusions intestinales (3.4%) et de la fatigue (3.4%). Il y a eu 9.4% ( $n = 26$ ) d'arrêts prématurés à la suite d'un événement indésirable chez les patients  $PS 0$  et  $1$  versus 6.8% ( $n = 4$ ) chez les  $PS \geq 2$ . Les raisons d'arrêts de traitement prématurés chez les patients en mauvais état général étaient une progression de la maladie pour deux d'entre eux, une neutropénie pour un patient et une toxicité hépatique pour un autre patient. Le délai médian d'apparition des EILTs est de 1.6 mois pour les patients  $PS 0$  et  $1$  versus 1.9 mois pour les patients  $PS \geq 2$ .

En ce qui concerne les EILTs graves, les pourcentages de survenue étaient similaires pour les deux groupes de patients avec respectivement 13.6% et 16.0% pour les patients PS  $\geq 2$  et PS 0 et 1 ( $p = 0.6389$ ). Les plus fréquemment reportés pour les patients avec un état général conservé étaient des troubles rénaux ou urinaires (2.3%) et des troubles hépatiques chez les patients PS  $\geq 2$  (3.4%). Un décès relié au nivolumab a été reporté uniquement chez les PS 0 et 1 défini comme progression tumorale.

## Discussion

L'analyse finale de la population générale de la cohorte 1 WITNESS nous a permis d'obtenir les caractéristiques patients, les données d'efficacité et les données de tolérance en vraie vie des patients sous nivolumab ayant rechuté après au moins une première ligne d'anti-angiogénique. Avec une médiane de SG de 22.4 mois (18.7 – 25.5) et de SSP de 4.8 mois (3.9 – 5.4), les données de la cohorte 1 sont comparables aux données d'efficacité obtenues dans l'étude pivot Checkmate 025 ; 25.0 mois et 4.6 mois respectivement [5]. (figures 4 et 5)

D'après les données de cette analyse finale, les patients PS  $\geq 2$  sont une population plus fragile avec des patients plus âgés bien que le critère de l'âge ne semble pas avoir d'impact sur l'efficacité du nivolumab [15 ; 16], mais peut se caractériser par des patients plus lourdement traités ; notamment sous corticoïdes au moment de l'initiation du nivolumab, et qui ne peuvent pas forcément avoir une néphrectomie avant la mise en place des traitements systémiques qui pourrait expliquer des données d'efficacité moindre dans cette population. En effet, une analyse en sous-groupe portant sur l'impact de la néphrectomie chez les patients sous nivolumab inclus dans WITNESS a permis de montrer un bénéfice supérieur en survie globale chez les patients avec néphrectomie antérieure par rapport à ceux n'en ayant pas eu (22.6 mois versus 16.1 mois respectivement) [17]. Pour les patients sous corticoïdes, une autre analyse de WITNESS a permis de démontrer que la médiane d'OS était moins élevée que celle de la population générale (2.2 mois versus 20.5 mois respectivement), toutefois la conclusion apportée spécifiait que ces données étaient à prendre avec précaution étant donné le faible nombre de patients (n=13) et la forte proportion de patients avec un état général altéré [18]. On note également que beaucoup de ces patients sont métastatique synchrone et probablement plus fragilisés par la symptomatologie éventuelle des métastases. Bien qu'il n'y ait pas plus d'événements indésirables liés au

traitement reportés dans cette population de patients, il y a eu plus d'arrêts prématurés du nivolumab principalement pour cause de progression de la maladie ou de décès. En termes d'efficacité, que ce soit en survie globale, survie sans progression ou même réponse, le bénéfice est plus important chez les patients avec un état général conservé. Toutefois, en termes de réponses, chez ces 59 patients avec un état général altéré, 11 patients ont au moins une réponse complète ou réponse partielle, ce qui représente 1/5<sup>ème</sup> de ces patients avec une médiane de durée de réponse similaire entre les deux groupes de patients donc une proportion non négligeable de patients qui bénéficient du nivolumab de la même façon que les PS 0 et 1. Nous pouvons supposer une prise en charge de ces patients également différente avec probablement un suivi plus rapproché qui peut se voir par la proportion de patients ayant initié le nivolumab à une dose de 480 mg moins grande chez les patients PS  $\geq 2$ . Ce sont des patients plus fragiles, avec plus de comorbidités pour lesquels plus de précautions sont mises en place lors des prises de traitements systémiques.

La prise en charge de ces patients est complexe du fait, notamment du manque de données dans la littérature. Il s'agit principalement de données de vraie vie. Pour aborder la place du nivolumab en 2L et plus, il est nécessaire de confronter ces données à celles des autres stratégies représentées par les TKIs (cabozantinib principalement mais aussi plus rarement l'axitinib et l'évérolimus). Dans l'ensemble des essais pivot : RECORD-1 pour l'évérolimus [19], AXIS pour l'axitinib [20], METEOR pour le cabozantinib [21] et la Checkmate-025 pour le nivolumab [5], les patients PS  $\geq 2$  étaient exclus. En se focalisant sur les données de vraie vie avec ces TKIs, nous retrouvons des données chez ces patients uniquement pour le cabozantinib qui constitue l'alternative principale au nivolumab pour ces patients. Une étude observationnelle française, CABO-REAL, a été mise en place en France à la suite de l'accès précoce du cabozantinib en 2L et plus [22]. Parmi les objectifs secondaires de cette étude, il y avait aussi la survie globale dans certains

sous-groupes de patients. Au total, 160 patients (39.3%) avaient un PS  $\geq 2$ . Chez ces patients, la dose médiane de cabozantinib était similaire entre les deux groupes de patients (PS 0 et 1 et PS  $\geq 2$ ) à 40 mg. Concernant l'exposition au traitement, celle-ci est plus limitée dans le groupe des patients avec un état général altéré : 4.3 mois versus 10.0 mois chez les patients PS 0 et 1. Enfin concernant la survie globale, la médiane est moins importante chez les PS  $\geq 2$  par rapport aux PS 0 ou 1 ; 6.7 mois versus 20.2 mois respectivement. Les données de survie globale en vraie vie sous nivolumab ou sous cabozantinib semblent similaires avec 6.5 mois versus 6.7 mois respectivement. Il serait toutefois intéressant de voir le taux de réponses objectives et la durée médiane de réponse avec le cabozantinib et les comparer avec le nivolumab. Sur le versant tolérance, il n'y a pas de données de tolérance disponibles dans l'étude CABOREAL.

Sur le plan de la qualité de vie sous nivolumab, nous notons au travers de l'étude WITNESS, un maintien de la qualité de vie dans la population générale des patients [23]. Malheureusement l'effectif patient PS  $\geq 2$  étant faible et le nombre de questionnaires récoltés limité, le focus sur la qualité de vie dans cette population de patients n'a pu être fait. Nous supposons toutefois une conclusion similaire.

Notre étude présente des limites liées à son caractère multicentrique et de vie réelle. L'évaluation de la réponse tumorale a été faite sous la responsabilité de l'investigateur et sans revue centralisée. Il peut exister une hétérogénéité liée à l'évaluateur dans le statu ECOG PS. Enfin, il n'y a que peu de données dans cette population de patients et notamment avec les ITKs et aucune comparaison directe avec le nivolumab ce qui limite l'interprétation des résultats.

## Conclusion

Ces données d'analyse finale démontrent que les patients PS  $\geq 2$ , ayant un pronostic de base moins bon, constituent une population de patients fragiles nécessitant une prise en charge plus rapprochée avec des données d'efficacité sous nivolumab moins bonnes que celles de la population de patients avec un état général conservé. Toutefois on observe des réponses complète et partielle dans cette population de patients et un profil de tolérance favorable, ce qui justifie l'utilisation du nivolumab chez ces patients.

WITNESS continue avec une deuxième cohorte qui étudie nivolumab + ipilimumab en vraie vie chez les patients en 1L de traitement pour un cancer du rein métastatique à cellules claires, ce qui permettra d'avoir des données également chez les patients PS  $\geq 2$  qui étaient exclus aussi de l'essai Checkmate 214.

## Tables

**Table 1.** Baseline characteristics and treatment patterns of patients treated with nivolumab after at least one prior systemic therapy.

| Caractéristiques                                           | PS 0 et 1<br>(n = 256) | PS ≥ 2<br>(n = 59) | WITNESS cohorte 1<br>(n = 324) |
|------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Age                                                        |                        |                    |                                |
| Médiane (intervalle), année                                | 70 (37-89)             | 72 (39-94)         | 71 (37-94)                     |
| Tranche d'âge, n (%)                                       |                        |                    |                                |
| < 75 ans                                                   | 181 (70.7)             | 35 (59.3)          | 222 (68.5)                     |
| ≥ 75 à 80 ans                                              | 43 (16.8)              | 14 (23.7)          | 58 (17.9)                      |
| ≥ 80 ans                                                   | 32 (12.5)              | 10 (16.9)          | 44 (13.6)                      |
| Sexe, n (%)                                                |                        |                    |                                |
| Hommes                                                     | 186 (72.7)             | 41 (69.5)          | 235 (72.5)                     |
| Score de Karnofsky, n (%)                                  |                        |                    |                                |
| 20                                                         | 0                      | 4 (6.8)            | 4 (1.3)                        |
| 30                                                         | 0                      | 2 (3.4)            | 2 (0.6)                        |
| 40                                                         | 0                      | 8 (13.6)           | 8 (2.5)                        |
| 50                                                         | 0                      | 13 (22)            | 13 (4.1)                       |
| 60                                                         | 0                      | 32 (54.2)          | 32 (10.2)                      |
| <70                                                        | 0                      | 59 (100)           | 59 (18.2)                      |
| 70                                                         | 65 (25.4)              | 0                  | 65 (20.6)                      |
| 80                                                         | 90 (35.2)              | 0                  | 90 (28.6)                      |
| 90                                                         | 56 (21.9)              | 0                  | 56 (17.8)                      |
| 100                                                        | 45 (17.6)              | 0                  | 45 (14.3)                      |
| Manquant                                                   |                        |                    | 9                              |
| Risque IMDC, n (%)                                         |                        |                    |                                |
| Favorable                                                  | 19 (7.4)               | 0                  | 35 (10.8)                      |
| Intermédiaire                                              | 98 (38.3)              | 12 (20.3)          | 111 (34.2)                     |
| Défavorable                                                | 44 (17.2)              | 35 (59.3)          | 36 (11.1)                      |
| Manquant                                                   | 95 (37.1)              | 12 (20.3)          | 107 (33.0)                     |
| Sous-type histologique au diagnostics <sup>a</sup> , n (%) |                        |                    |                                |
| Cellules claires                                           | 244 (95.3)             | 56 (94.9)          | 308 (95.1)                     |
| Non à cellules claires                                     | 12 (4.7)               | 3 (5.1)            | 16 (4.9)                       |
| Présence de sites métastatiques au diagnostic              |                        |                    |                                |
| Absence                                                    | 116 (45,3%)            | 20 (33,9%)         | 141 (43,5%)                    |
| Présence                                                   | 140 (54,7%)            | 39 (66,1%)         | 183 (56,5%)                    |
| Localisation des métastases, n (%) <sup>b</sup>            |                        |                    |                                |
| Poumon                                                     | 170 (66.7)             | 44 (75.9)          | 218 (68.1)                     |
| Os                                                         | 93 (36.5)              | 18 (31)            | 115 (35.9)                     |
| Foie                                                       | 54 (21.2)              | 10 (17.2)          | 66 (20.6)                      |
| Cerveau                                                    | 21 (8.2)               | 2 (3.4)            | 24 (7.5)                       |
| Séreuse                                                    | 14 (10)                | 6 (15.4)           | 46 (14.2)                      |
| Glandulaire                                                | 33 (12.9)              | 11 (19)            | 47 (14.7)                      |
| Composante sarcomatoïde, n (%)                             |                        |                    |                                |
| Oui                                                        | 10 (4.5)               | 2 (3.6)            | 13 (4.5)                       |
| Non                                                        | 212 (95.5)             | 53 (96.4)          | 273 (95.5)                     |
| Manquant                                                   | 34                     | 4                  | 38                             |
| Néphrectomie antérieure, n (%)                             |                        |                    |                                |

|                                                                         |             |            |             |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| Oui                                                                     | 192 (75)    | 29 (49.2)  | 228 (70.4)  |
| Ligne de traitement du nivolumab, n (%)                                 |             |            |             |
| Seconde ligne de traitement                                             | 201 (78,5%) | 42 (71,2%) | 251 (77,5%) |
| Troisième ligne ou plus de traitement                                   | 55 (21,5%)  | 17 (28,8%) | 73 (22,5%)  |
| Traitement reçu avant le nivolumab en 1L ou 2L, n (%)                   |             |            |             |
| TKI, n                                                                  | 290 (99.3)  | 72 (97.3)  | 362 (96.5)  |
| Axitinib                                                                | 9 (3.1)     | 4 (5.4)    | 13 (3.5)    |
| Cabozantinib                                                            | 21 (7.2)    | 6 (8.1)    | 27 (7.2)    |
| Pazopanib                                                               | 100 (34.2)  | 22 (29.7)  | 128 (34.1)  |
| Sorafenib                                                               | 1 (0.3)     | 0 (0)      | 2 (0.5)     |
| Sunitinib                                                               | 148 (50.7)  | 39 (52.7)  | 198 (52.8)  |
| mTOR                                                                    | 9 (3.1)     | 4 (5.4)    | 14 (3.7)    |
| Cytokine                                                                | 1 (0.3)     | 0 (0)      | 1 (0.3)     |
| Anti-VEGF                                                               | 4 (1.4)     | 0 (0)      | 5 (1.3)     |
| Other                                                                   | 7 (2.4)     | 1 (1.4)    | 8 (2.1)     |
| Patients sous corticoïdes au moment de l'initiation du nivolumab, n (%) | 13 (5.1%)   | 10 (16.9%) | 24 (7.4%)   |

IDMC, International Metastatic RCC Database Consortium; mTOR, mammalian target of rapamycin; NA, not available; TKI, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor. Les pourcentages sont basés sur les valeurs observées, les données manquantes étant exclues des calculs

**Tableau 2.** Meilleure réponse globale avec le nivolumab en fonction du statut ECOG

| Meilleure réponse selon RECIST ou évaluation clinique, n (%) | PS < 2 (n=256) | PS ≥ 2 (n=59) | WITNESS cohorte 1 (n=324) | p-value |
|--------------------------------------------------------------|----------------|---------------|---------------------------|---------|
| RC                                                           | 19 (7,4%)      | 2 (3,4%)      | 21 (6.5)                  | <0.0001 |
| RP                                                           | 74 (28,9%)     | 9 (15,3%)     | 85 (26.2)                 |         |
| MS                                                           | 88 (34,4%)     | 12 (20,3%)    | 102 (31.5)                |         |
| PM                                                           | 43 (16,8%)     | 12 (20,3%)    | 57 (17.6)                 |         |
| Réponse manquante/pas d'évaluation tumorale                  | 32(12,5%)      | 24 (40,7%)    | 59 (18.2)                 |         |
| TRO, n (%)                                                   | 93 (36,3%)     | 11 (18,6%)    | 106 (32.7)                | <0.0001 |
| TCM, n (%)                                                   | 181 (70,7%)    | 23 (39%)      | 208 (64.2)                | <0.0001 |

MS, maladie stable; PM, progression de la maladie; RC, réponse complète; RP, réponse partielle ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TRO, taux de réponse objective ; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

**Tableau 3.** Événements indésirables reliés au traitement dans la population générale et en fonction de l'état général

| <b>Effet secondaire relié au traitement<br/>(n, %)</b>      | <b>Population gé-<br/>nérale<br/>(n = 328)</b> | <b>PS 0 et 1<br/>(n = 256)</b> | <b>PS ≥ 2<br/>(n = 59)</b> |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané               | 47 (14.3)                                      | 42 (16.4)                      | 2 (3.4)                    |
| Prurit                                                      | 27 (8.2)                                       | 23 (9.0)                       | 1 (1.7)                    |
| Dermatite                                                   | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Eruption cutanéomuqueuse                                    | 2 (0.6)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Eruption prurigineuse                                       | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Erythème                                                    | 4 (1.2)                                        | 5 (2.0)                        | -                          |
| Capillarite                                                 | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Œdème de Quincke                                            | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Onycholyse                                                  | 1 (0.3)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Psoriasis                                                   | 2 (0.6)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Changement de couleur des cheveux                           | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Rash papulaire                                              | 2 (0.6)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Rash maculo-papulaire                                       | 2 (0.6)                                        | 1 (0.4)                        | 1 (1.7)                    |
| Réaction cutanée                                            | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Sécheresse cutanée                                          | 3 (0.9)                                        | 3 (1.2)                        | -                          |
| Sarcoïdose cutanée                                          | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Syndrome main-pied                                          | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Toxicité cutanée                                            | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Urticaire                                                   | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Affections cardiaques                                       | 2 (0.6)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Insuffisance cardiaque                                      | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Cardiomyopathie                                             | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Affections respiratoires, thoraciques et médias-<br>tinales | 10 (3.0)                                       | 10 (3.9)                       | -                          |
| Dyspnée                                                     | 2 (0.6)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Toux                                                        | 4 (1.2)                                        | 4 (1.6)                        | -                          |
| Trouble pulmonaire                                          | 1 (0.3)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Maladie pulmonaire interstitielle                           | 2 (0.6)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Rhinite allergique                                          | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Eternuement                                                 | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Affections du système nerveux                               | 11 (3.4)                                       | 11 (4.3)                       | -                          |
| Maux de tête                                                | 2 (0.6)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Paresthésie                                                 | 3 (0.9)                                        | 3 (1.2)                        | -                          |
| Dysgueusie                                                  | 2 (0.6)                                        | 2 (0.8)                        | -                          |
| Aphasie                                                     | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Paralysie faciale                                           | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Perte de l'odorat                                           | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Monoplégie                                                  | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Neuropathie périphérique                                    | 1 (0.3)                                        | 1 (0.4)                        | -                          |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu<br>conjonctif  | 18 (5.5)                                       | 15 (5.9)                       | -                          |
| Arthralgie                                                  | 11 (3.4)                                       | 8 (3.1)                        | -                          |
| Myalgie                                                     | 4 (1.2)                                        | 4 (1.6)                        | -                          |

|                                                          |         |         |         |
|----------------------------------------------------------|---------|---------|---------|
| Douleur articulaire                                      | 2 (0.6) | 2 (0.8) | -       |
| Douleur musculosquelettique                              | 2 (0.6) | 2 (0.8) | -       |
| Spasmes musculaires                                      | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Affections rénales et urinaires                          | 7 (2.1) | 7 (2.7) | -       |
| Lésion rénale aigue                                      | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Hyponatrémie                                             | 2 (0.6) | 2 (0.8) | -       |
| Insuffisance rénale                                      | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Néphrite                                                 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Néphropathie                                             | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Nécrose tubulaire rénale                                 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Affections du sang et du système lymphatique             | 6 (1.8) | 5 (2.0) | 1 (1.7) |
| Anémie                                                   | 4 (1.2) | 4 (1.6) | -       |
| Lymphopénie                                              | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Neutropénie                                              | 1 (0.3) | -       | 1 (1.7) |
| Thrombocytopénie                                         | 1 (0.3) | -       | 1 (1.7) |
| Affections hépatobiliaires                               | 9 (2.7) | 7 (2.7) | 2 (3.4) |
| Lésion hépatocellulaire                                  | 4 (1.2) | 4 (1.6) | -       |
| Cholestase                                               | 3 (0.9) | 3 (1.2) | -       |
| Hépatite                                                 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Hépatotoxicité                                           | 1 (0.3) | -       | 1 (1.7) |
| Insuffisance hépatique                                   | 1 (0.3) | -       | 1 (1.7) |
| Affections oculaires                                     | 6 (1.8) | 6 (2.3) | -       |
| Uvéite                                                   | 3 (0.9) | 3 (1.2) | -       |
| Sécheresse oculaire                                      | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Blépharite                                               | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Cœdème papillaire                                        | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Xérophtalmie                                             | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Affections vasculaires                                   | 1 (0.3) | -       | 1 (1.7) |
| Embolie pulmonaire                                       | 1 (0.3) | -       | 1 (1.7) |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe                 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Vertiges                                                 | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Blessures, empoisonnements et complications procédurales | 2 (0.6) | 2 (0.8) | -       |
| Réaction liée à la perfusion                             | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Pneumopathie radique                                     | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Infections                                               | 7 (2.1) | 6 (2.3) | -       |
| Pneumonie                                                | 2 (0.6) | 1 (0.4) | -       |
| Conjonctivite                                            | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Folliculite                                              | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Infection fongique                                       | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Gingivite                                                | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Septicémie pulmonaire                                    | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Investigations                                           | 7 (2.1) | 3 (1.2) | 2 (3.4) |
| Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine         | 5 (1.5) | 1 (0.4) | 2 (3.4) |
| Diminution de l'hormone thyroïdienne sanguine            | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Augmentation des enzymes hépatiques                      | 1 (0.3) | 1 (0.4) | -       |
| Augmentation de l'aspartate aminotransférase             | 2 (0.6) | -       | 1 (1.7) |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase               | 1 (0.3) | -       | -       |

|                                                         |           |           |         |
|---------------------------------------------------------|-----------|-----------|---------|
| Augmentation de la gamma-glutamyltransférase            | 1 (0.3)   | -         | -       |
| Diminution du nombre de lymphocytes                     | 1 (0.3)   | -         | -       |
| Troubles généraux et Réactions au site d'administration | 41 (12.5) | 34 (13.3) | 2 (3.4) |
| Altération de l'état général                            | 2 (0.6)   | 2 (0.8)   | -       |
| Asthénie                                                | 31 (9.5)  | 27 (10.5) | 2 (3.4) |
| Douleur                                                 | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Fièvre                                                  | 2 (0.6)   | 1 (0.4)   | -       |
| Fatigue                                                 | 5 (1.5)   | 3 (1.2)   | -       |
| Œdème                                                   | 2 (0.6)   | 2 (0.8)   | -       |
| Xérose                                                  | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Etat physique général anormal                           | 1 (0.3)   | -         | 1 (1.7) |
| Troubles gastro-intestinaux                             | 36 (11.0) | 28 (10.9) | 3 (5.1) |
| Diarrhée                                                | 20 (6.1)  | 17 (6.6)  | 1 (1.7) |
| Nausée                                                  | 8 (2.4)   | 5 (2.0)   | 1 (1.7) |
| Vomissement                                             | 8 (2.4)   | 4 (1.6)   | 1 (1.7) |
| Constipation                                            | 6 (1.8)   | 5 (2.0)   | -       |
| Douleur abdominale                                      | 4 (1.2)   | 3 (1.2)   | -       |
| Pancréatite                                             | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | 1 (1.7) |
| Dyspepsie                                               | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Stomatite                                               | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Duodénite                                               | 1 (0.3)   | -         | -       |
| Troubles endocriniens                                   | 22 (6.7)  | 16 (6.3)  | 4 (6.8) |
| Hypothyroïdie                                           | 13 (4.0)  | 10 (3.9)  | 3 (5.1) |
| Hyperthyroïdie                                          | 8 (2.4)   | 6 (2.3)   | -       |
| Troubles endocriniens                                   | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Hypophysite                                             | 1 (0.3)   | 2 (0.8)   | -       |
| Hypercalcémie                                           | 1 (0.3)   | -         | 1 (1.7) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              | 9 (2.7)   | 8 (3.1)   | -       |
| Hypercalcémie                                           | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Perte d'appétit                                         | 3 (0.9)   | 3 (1.2)   | -       |
| Diabète type I                                          | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Mort cellulaire                                         | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Hyperlipasémie                                          | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Hyperuricémie                                           | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Hypophosphatémie                                        | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Troubles psychiatriques                                 | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Etat confusionnel                                       | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées            | 17 (5.2)  | 13 (5.1)  | 3 (5.1) |
| Progression tumorale                                    | 15 (4.6)  | 11 (4.3)  | 3 (5.1) |
| Tumeur myéloproliférative                               | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |
| Kératose séborrhéique                                   | 1 (0.3)   | 1 (0.4)   | -       |

## Figures

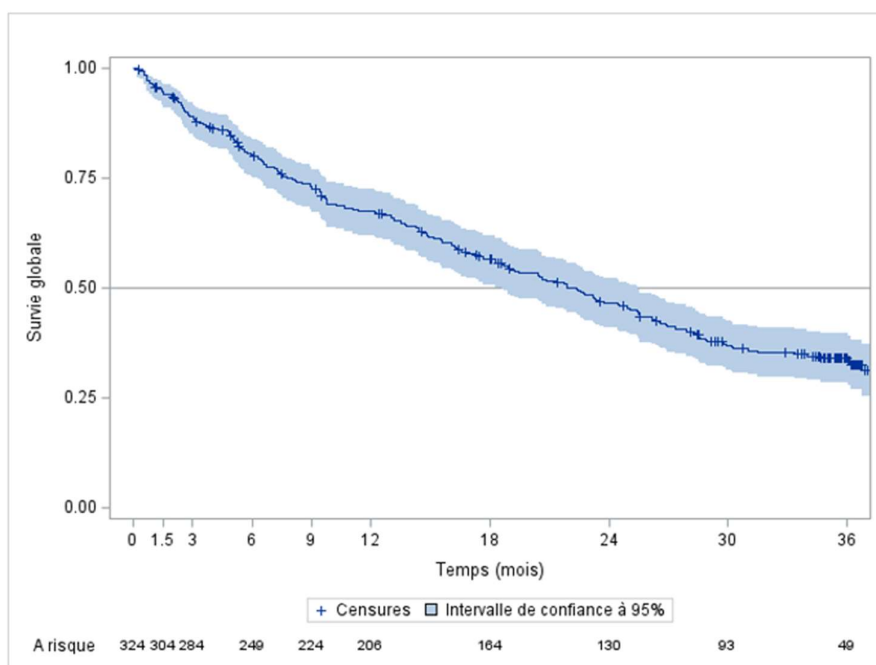


Figure 4 : Survie globale des patients inclus dans l'étude WITNESS

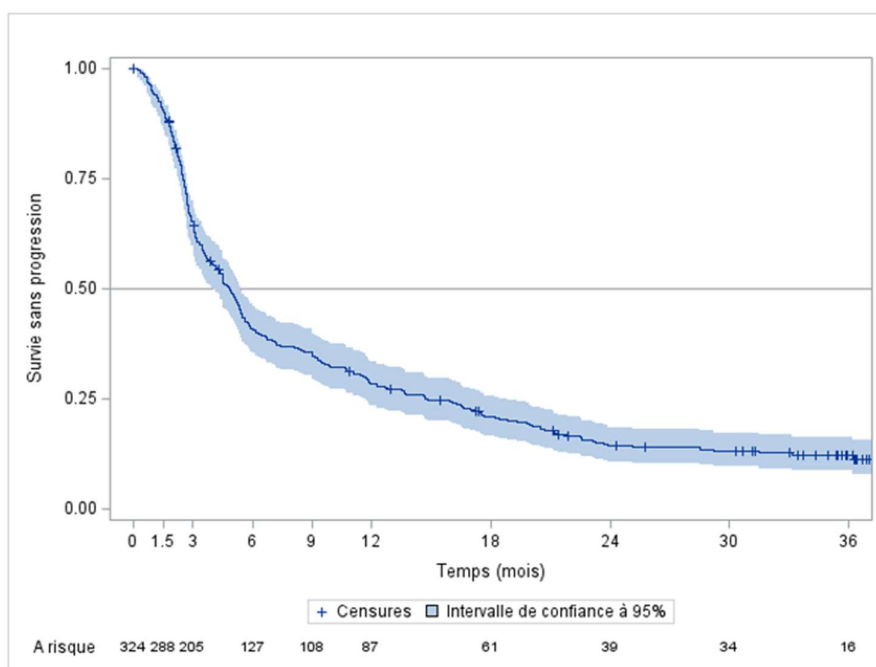


Figure 5 : Survie Sans Progression des patients inclus dans l'étude WITNESS

## Références

1. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Épidémiol Hebd* 2023;12:188–204.
2. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry, Pascale Grosclaude et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 n.d.
3. Bigot P, Boissier R, Khene ZE et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Management of kidney cancer. *Fr J Urol.* 2024 Nov;34(12):102735. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102735. PMID: 39581661.
4. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-option-patients-advanced-lung-cancer>, consulté le 10/10/2024.
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406148; PMCID: PMC5719487.
6. Légifrance. Journal Officiel du 27 décembre 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033692038>, consulté le 10/10/2024.
7. Gouverneur A, Salvo F, Berdai D et al. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018 Jan;9(1):15-23. doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.001. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844343.
8. Haute Autorité de Santé. Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021\\_06/guide\\_etude\\_en\\_vie\\_reelle\\_medicaments\\_dm.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021_06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments_dm.pdf), consulté le 10/07/2024
9. Sok M, Zavrl M, Greif B et al. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer* 2019 Oct. 27(10):3793e8
10. Scott JM, Stene G, Edvardsen E, Jones. Performance status in cancer: not broken, but time for an upgrade? *J Clin Orthod* 2020 Sep 1;38(25):2824e9
11. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 Feb;14(2):141e8.;
12. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289-96. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.289. PMID: 11773181.
13. Carril-Ajuria L, Colomba E, Romero-Ferreiro C et al. Frontline immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in metastatic renal cell carcinoma patients with poor performance status. *Eur J Cancer.* 2023 Feb;180:21-29. doi: 10.1016/j.ejca.2022.11.013. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36527973.
14. Légifrance. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033479591>, consulté le 10/10/2024.

15. Barthélémy P, Thiery-Vuillemin A, Escudier B et al. Elderly patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) treated with nivolumab: a subgroup analysis from the WITNESS real-world study in France. Présenté dans le cadre de l'EMUC, virtuel, 2020.
16. Vano YA, Barthélémy P, Narciso B et al. WITNESS: Real-world outcomes of nivolumab in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma in France—final analysis and outcomes in elderly patients. Présenté dans le cadre de l'EMUC, Lisbonne, 2024.
17. Albigès L, Barthélémy P, Escudier B et al. Impact of nephrectomy on clinical outcomes and feasibility of radiation therapy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab: subgroup analyses from the WITNESS real-world study in France. Présenté dans le cadre de l'EMUC, Athènes, 2021.
18. Barthélémy P, Albigès L, Escudier B et al. Nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma in France: interim results of the observational, real-world WITNESS study. *ESMO Open*. 2024 Jul;9(7):103602. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103602. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38897136; PMCID: PMC11237687.
19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
20. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PMID: 22056247.
21. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.
22. Albigès L, Fléchon A, Chevreau C et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;142:102-111. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.030. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253997.
23. Mouillet G, Bedke J, Albigès L et al. IO-Synthesise RCC: analysis of real-world health-related quality of life outcomes with nivolumab for previously treated metastatic renal cell carcinoma using pooled data from France and Germany. Présenté dans le cadre de l'ESMO, Paris, 2022.

### 3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Afin de répondre à notre question, il était nécessaire de débiter par une revue de la littérature. Ensuite, afin de déterminer la place du nivolumab dans ce sous-groupe de patients, il semblait pertinent de confronter les données obtenues de l'étude WITNESS avec celles possiblement obtenues avec les ITKs en vraie vie pour les mêmes lignes de traitement.

#### A. Revue de la littérature

Les résultats de recherches sur la base de données Pubmed, portant sur la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein au stade avancé avec un état général altéré, est limitée. En effet, ces patients étant exclus le plus souvent des essais cliniques interventionnels, seules des données de vraie vie pourraient y être retrouvées. Voici le nombre de publications retrouvées sur le sujet en fonction des mots clés tapés :

- PS2 metastatic renal cell carcinoma / PS2 renal cell carcinoma : 1 seule
- Renal cell carcinoma poor performance status : 452 résultats

Sur ces 452 résultats, découlant d'une recherche avec des mots clés plus pertinents, un premier tri fut réalisé sur le titre. Au total, 403 publications ont été exclues car ne répondaient pas au sujet de la recherche. Les publications exclues portaient majoritairement sur des biomarqueurs, des patients avec un cancer du rein non à cellules claires ou de la chirurgie. (Figure 2)

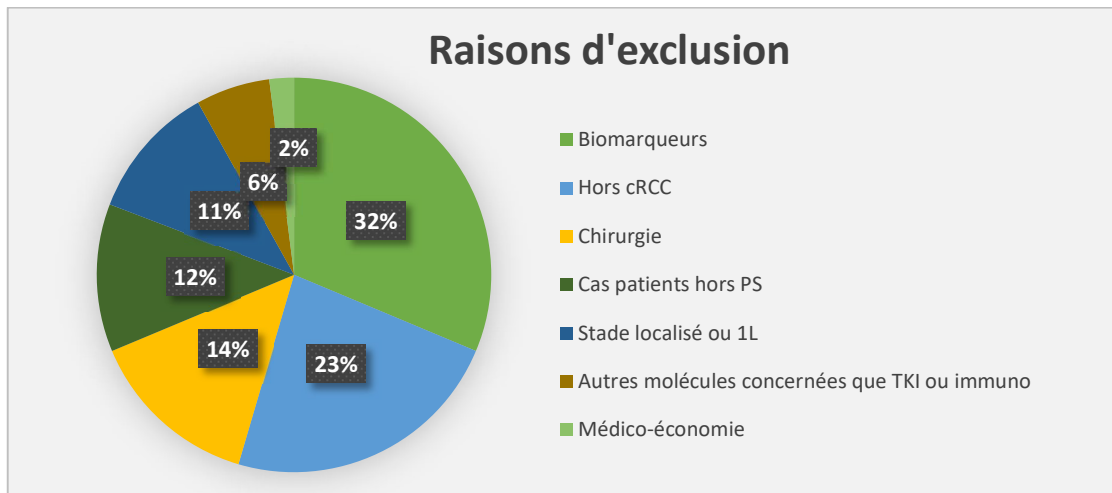


Figure 2 : Raisons d'exclusion des publications à la suite d'un premier tri sur le titre

Parmi les 49 publications sélectionnées sur le titre, un second filtre de lecture fut appliqué sur la lecture de l'abstract. *In fine*, 11 publications furent retenues et potentiellement d'intérêt sur la thématique de la prise en charge des patients avec un CRCCm en 2L et + avec un PS  $\geq 2$ . Au sein des raisons d'exclusion figuraient principalement une période d'étude trop lointaine (47%), des publications qui ne répondent pas à la question ; hors sujet (29%), des données sur la 1L (18%) et des données biomarqueurs (5%). Par conséquent, cette recherche met en évidence la faible quantité de données disponibles sur cette population de patients et donc peu d'éléments à disposition des cliniciens dans l'arsenal de décision de la meilleure prise en charge. Ces 11 publications furent étudiées et les éléments clés insérés dans ce travail ; notamment la valeur pronostique du PS dans le CRCCm, les quelques données de vraie vie disponibles sur les ITKs ainsi que d'autres données de vraie vie portant sur le nivolumab en énième ligne.

## B. Données des patients PS $\geq 2$ sous TKI

Pour savoir si un bénéfice du nivolumab chez ces patients avec un état général altéré existe, il serait pertinent de comparer les données obtenues via l'étude WITNESS avec les données des ITKs utilisés en 2L et plus, en termes d'efficacité et de tolérance. Pour rappel, le standard en France de prise en charge des patients avec un cancer du rein au stade avancé ayant progressé après une 1L de traitement est le nivolumab et le cabozantinib et dans certains cas, plus rares, l'axitinib, le sorafénib ou encore l'évérolimus :

- L'étude RECORD-1 évaluait la place de l'évérolimus (qui n'est plus le standard de prise en charge) en 2L de traitement après échec d'un ITK en 1L. Concernant les caractéristiques des profils patients, les patients PS < 2 étaient exclus (Figure 3) [33].

| Characteristic        | Everolimus<br>+ BSC,<br>n=277 | Placebo<br>+ BSC,<br>n=139 |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Median age, y (range) | 61 (27-85)                    | 60 (29-79)                 |
| <b>Sex, No. (%)</b>   |                               |                            |
| Men                   | 216 (78)                      | 106 (76)                   |
| Women                 | 61 (22)                       | 33 (24)                    |
| <b>KPS, No. (%)</b>   |                               |                            |
| 100                   | 78 (28)                       | 41 (30)                    |
| 90                    | 98 (35)                       | 53 (38)                    |
| 80                    | 72 (26)                       | 30 (22)                    |
| 70                    | 28 (10)                       | 15 (11)                    |
| Missing               | 1 (<1)                        | 0                          |

Figure 3 : Caractéristiques patients à l'inclusion dans l'essai RECORD-1

Malheureusement, aucune donnée de vraie vie n'est disponible autour des patients avec un état général altéré traités par évérolimus.

- La place de l'axitinib après une progression en 1L de traitement a été évaluée dans l'essai AXIS qui comparait l'axitinib au sorafénib. Ici aussi, les patients avec un PS  $\geq 2$  n'étaient pas inclus (1 seul patient l'a été mais il s'agissait d'une déviation au protocole) (Figure 4) [34].

|                                | Axitinib (n=361) | Sorafenib (n=362) |
|--------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Age (years)</b>             |                  |                   |
| Median (range)                 | 61 (20-82)       | 61 (22-80)        |
| <b>Sex</b>                     |                  |                   |
| Male                           | 265 (73%)        | 258 (71%)         |
| Female                         | 96 (27%)         | 104 (29%)         |
| <b>Ethnic origin</b>           |                  |                   |
| White                          | 278 (77%)        | 269 (74%)         |
| Black                          | 1 (<1%)          | 4 (1%)            |
| Asian                          | 77 (21%)         | 81 (22%)          |
| Other                          | 5 (1%)           | 8 (2%)            |
| <b>ECOG performance status</b> |                  |                   |
| 0                              | 195 (54%)        | 200 (55%)         |
| 1                              | 162 (45%)        | 160 (44%)         |
| >1                             | 1 (<1%)*         | 0                 |

Figure 4 : Caractéristiques patients à l'inclusion dans l'essai AXIS

Concernant d'éventuelles données chez les patients avec un état général altéré sous axitinib en 2L et plus, il n'en existe pas dans la littérature.

- L'étude METEOR s'intéressait à la place du cabozantinib versus l'évérolimus (standard à l'époque) en 2L de traitement après échec d'un ITK en 1L. Dans cet essai non plus, les patients avec un PS  $\geq 2$  n'étaient pas inclus (Figure 5) [35].

| Characteristic                           | Progression-free-Survival Population |                         | Overall-Survival Population |                         |
|------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                          | Cabozantinib<br>(N = 187)            | Everolimus<br>(N = 188) | Cabozantinib<br>(N = 330)   | Everolimus<br>(N = 328) |
| Age — yr                                 |                                      |                         |                             |                         |
| Median                                   | 62                                   | 61                      | 63                          | 62                      |
| Range                                    | 36–83                                | 31–84                   | 32–86                       | 31–84                   |
| Sex — no. (%)                            |                                      |                         |                             |                         |
| Male                                     | 142 (76)                             | 130 (69)                | 253 (77)                    | 241 (73)                |
| Female                                   | 45 (24)                              | 57 (30)                 | 77 (23)                     | 86 (26)                 |
| Not reported                             | 0                                    | 1 (<1)                  | 0                           | 1 (<1)                  |
| Geographic region — no. (%)              |                                      |                         |                             |                         |
| Europe                                   | 83 (44)                              | 84 (45)                 | 167 (51)                    | 153 (47)                |
| North America                            | 76 (41)                              | 64 (34)                 | 118 (36)                    | 122 (37)                |
| Asia-Pacific                             | 25 (13)                              | 36 (19)                 | 39 (12)                     | 47 (14)                 |
| Latin America                            | 3 (2)                                | 4 (2)                   | 6 (2)                       | 6 (2)                   |
| Race — no. (%)†                          |                                      |                         |                             |                         |
| White                                    | 157 (84)                             | 147 (78)                | 269 (82)                    | 263 (80)                |
| Asian                                    | 12 (6)                               | 20 (11)                 | 21 (6)                      | 26 (8)                  |
| Black                                    | 4 (2)                                | 2 (1)                   | 6 (2)                       | 3 (<1)                  |
| Other                                    | 10 (5)                               | 6 (3)                   | 19 (6)                      | 13 (4)                  |
| Not reported                             | 4 (2)                                | 12 (6)                  | 15 (5)                      | 22 (7)                  |
| Missing data                             | 0                                    | 1 (<1)                  | 0                           | 1 (<1)                  |
| ECOG performance-status score — no. (%)‡ |                                      |                         |                             |                         |
| 0                                        | 129 (69)                             | 116 (62)                | 226 (68)                    | 217 (66)                |
| 1                                        | 58 (31)                              | 72 (38)                 | 104 (32)                    | 111 (34)                |

Figure 5 : Caractéristiques patients à l'inclusion dans l'essai METEOR

Toutefois, en 2020, une étude de vraie vie portant sur le cabozantinib après échec d'un traitement antérieur a été publiée [36]. Dans cette étude internationale qui a inclus 237 patients, 8% (n=19) des patients avaient un score de Karnofsky < 80% et donc probablement un score ECOG ≥ 2. Ceci est confirmé avec l'analyse d'efficacité sur la SSP chez les patients PS0, PS1 et PS ≥ 2. La SSP médiane décroît avec l'altération de l'état général : 10.88 mois vs 5.88 mois vs 2.66 mois respectivement. Concernant la survie globale médiane (mSG) en fonction du PS, elle diminue avec l'augmentation du PS : mSG de 30.71 mois pour les PS0, 10.95 mois pour les PS1 et 2.96 mois pour les PS ≥ 2. (Figure 6).

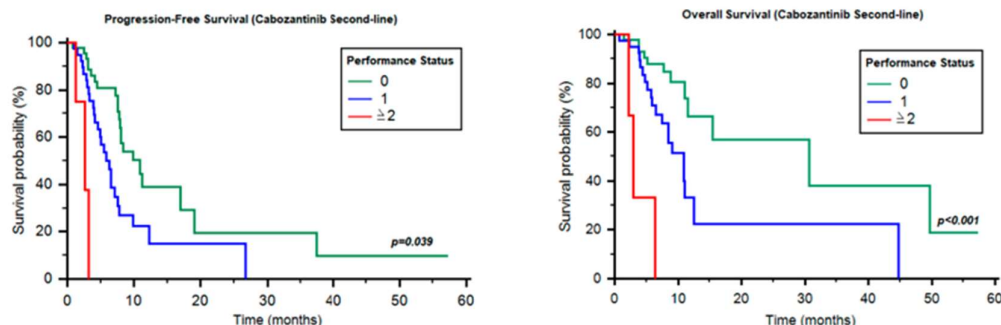


Figure 6 : courbe de SSP et SG en fonction du PS chez les patients sous cabozantinib après échec d'un traitement ultérieur en vraie vie.

Les données de SSP sont relativement proches de celles du nivolumab dans cette population de patients provenant de l'étude WITNESS (mSSP de 2.8 mois). Toutefois, les données de la SG médiane sous nivolumab en vraie vie (6.5 mois) affichent une valeur supérieure par rapport à celle du cabozantinib (2.96 mois). Il est toutefois difficile de comparer ces données pour plusieurs raisons telles que l'effectif patient qui est plus limité, les caractéristiques à baseline des patients PS  $\geq 2$  qui ne sont pas disponibles, le fait qu'il ne s'agisse pas d'une étude exclusivement française donc des pratiques qui peuvent changer et les traitements antérieurs reçus qui pouvaient différer.

Un peu plus tard, paraissaient les premières données de l'étude de vraie vie CABOREAL [37] ; une étude observationnelle française avec 26 centres participants qui a permis l'inclusion de 410 patients recevant le cabozantinib, dans le cadre d'un accès précoce, après échec d'une première ligne de traitement entre le 12 septembre 2016 et le 18 septembre 2018. L'objectif principal était de décrire l'utilisation en vraie vie du cabozantinib et son exposition. L'objectif secondaire était la survie globale, dans l'ensemble de la population de patients de l'essai et aussi dans certains sous-groupes de patients. Au total, 160 patients (39.3%) avaient un PS  $\geq 2$  (Figure 7).

| Demographics and baseline characteristics. |                   |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Characteristic                             | Overall (N = 410) |
| Age (years), median (Q1–Q3)                | 63.0 (56.0–70.0)  |
| Sex, n (%)                                 |                   |
| Male                                       | 304 (74.1)        |
| Female                                     | 106 (25.9)        |
| Cell histology, n (%)                      |                   |
| Clear cell                                 | 350 (85.6)        |
| Non-clear cell                             | 54 (13.2)         |
| Other                                      | 5 (1.2)           |
| Missing                                    | 1                 |
| Prior nephrectomy, n (%)                   | 351 (85.6)        |
| ECOG-PS, n (%)                             |                   |
| 0–1                                        | 247 (60.7)        |
| ≥2                                         | 160 (39.3)        |
| Missing                                    | 3                 |

Figure 7 : Extrait des caractéristiques patients CABOREAL

En s'intéressant dans un premier temps aux données obtenues dans ce groupe de patients avec un état général altéré ( $PS \geq 2$ ), la dose médiane de cabozantinib est similaire entre les deux groupes de patients ( $PS$  0 ou 1 et  $PS \geq 2$ ) à 40 mg. Concernant l'exposition au traitement, celle-ci est plus limitée dans le groupe des patients avec un état général altéré : 4.3 mois versus 10.0 mois chez les patients  $PS$  0 ou 1. Enfin concernant la survie globale, la médiane est 3 fois moins importante chez les  $PS \geq 2$  par rapport aux  $PS$  0 ou 1 ; 6.7 mois versus 20.2 mois respectivement.

Cette fois-ci, les données de survie globale en vraie vie sous nivolumab ou sous cabozantinib sont similaires avec 6.5 mois versus 6.7 mois respectivement avec des effectifs patients plus importants (160 pour le cabozantinib et 59 pour le nivolumab). Il serait toutefois pertinent d'évaluer le taux de réponses objectives et la durée médiane de réponse avec le cabozantinib et de comparer avec le nivolumab. Dans METEOR, sur la population générale, le TRO est de 21% et dans la CM-025 il est de 25% avec 4 réponses complètes dans le bras nivolumab versus 0 reportées sous cabozantinib.

Malheureusement aucune donnée de tolérance n'est disponible dans l'étude CABOREAL qui permettrait également de comparer les deux molécules sur la 2L. Dans l'étude METEOR, les données

de tolérance sont distribuées de la manière suivante : 68% d'événements indésirables de grades 3 et 4 reportés dans le bras cabozantinib et 58% dans le bras évérolimus (sans spécification du nombre d'événements indésirables reliés au traitement). Les Els les plus reportés sont l'hypertension (15%), la diarrhée (13%) et la fatigue (11%) [35]. Dans la CM-025, ont été reportés 19% d'EILTs de grades 3 ou 4 dans le bras nivolumab versus 37% dans le bras évérolimus ; environ 2 fois moins donc [13]. Il n'est pas mentionné, dans la CM-025, les pourcentages d'Els indépendamment de l'imputabilité au traitement. Un point d'intérêt dans l'évaluation du profil de tolérance est aussi les arrêts de traitement pour cause d'Els. Dans l'étude METEOR ces arrêts sont survenus chez 9% des patients sous cabozantinib et 8% sous nivolumab dans la CM-025.

Le profil de tolérance semble meilleur chez les patients sous nivolumab dans la population générale, par conséquent et en extrapolant, il serait attendu la même conclusion chez les patients PS  $\geq 2$ .

Aussi, la qualité de vie est un bon indicateur de la tolérance au traitement. Dans l'étude METEOR, une analyse spécifique a été réalisée basée sur les questionnaires FKSI-19 et EQ-5D concluant à une qualité de vie similaire entre les bras cabozantinib et évérolimus avec une qualité de vie se détériorant à l'initiation du traitement pour ensuite s'améliorer [38]. La même analyse a été réalisée pour la Checkmate-025 avec l'utilisation des mêmes questionnaires et la conclusion, cette fois-ci, est une amélioration de la qualité de vie par rapport à l'évérolimus dès l'initiation du nivolumab [39]. Toutefois, il est difficile de comparer les deux études sans comparaison directe.

### C. Apport de la surveillance et des soins de support

Dans ce contexte de prise en charge, la question centrale est de reconnaître si un bénéfice réel existe à l'introduction d'un traitement systémique tel que le nivolumab chez ces patients. Si non, est-il

préférable de surveiller ces patients en leur apportant des soins de support sans traitement systémique ? Les soins de support sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades pendant et après la maladie [40].

En s'intéressant aux données d'efficacité en 2L de traitement après échec d'une ligne antérieure, la mSSP des patients sous placebo (patients avec uniquement de la surveillance, voir éventuellement des soins de support, d'après les données de RECORD-1 [33]), est de 1.9 mois chez des patients avec un PS 0 ou 1, et de 14.4 mois en mSG. En comparaison, ces mêmes critères sont respectivement de 2.8 mois et 25.5 mois chez les patients qui bénéficient du nivolumab. Pour rappel, la mesure des mSG en vraie vie, avec le cabozantinib et le nivolumab chez ces patients avec un état général altéré, étaient respectivement à 6,7 mois et 6,5 mois. A la vue de ces données, il est attendu que ces valeurs médianes des bras placebo, soient plus faibles encore chez les patients avec un état général altéré.

#### D. Apport du nivolumab chez ces patients ?

En France, seule l'étude WITNESS fournit des données sur les patients PS  $\geq 2$  et le nivolumab après échec d'une ligne à base d'ITK. Une autre étude, de vie réelle, phase 2, NIVOREN avait été initiée par le GETUG-AFU et a permis aussi l'analyse de sous-groupes de patients, malheureusement sans analyse des patients avec un état général altéré alors qu'ils représentaient 15% des patients inclus [41].

D'après les données de l'analyse finale WITNESS Cohorte 1, l'efficacité mesurée, qu'elle soit de la survie globale, de la survie sans progression ou même de réponse au traitement, le bénéfice est bien supérieur chez les patients avec un état général conservé. A préciser, chez 59 patients avec un état général altéré, 11 patients ont au moins eu une réponse complète ou une réponse partielle, soit 20% de ces patients avec une médiane de durée de réponse similaire entre les deux groupes de patients.

De ce fait, une proportion non négligeable de patients bénéficient du nivolumab de la même façon que les PS 0 et 1. Dans ce contexte de patients fragiles avec peu d'options thérapeutiques disponibles, le nivolumab vaut la peine d'être étudié puisque qu'il est bénéfique pour 1 patient sur 5. Une contre-indication peut néanmoins être préférée chez les patients avec une maladie auto-immune présente avant l'initiation, les patients transplantés ou sous immunosuppresseurs [42].

Sur le plan de la qualité de vie sous nivolumab, l'étude WITNESS présente un maintien de la qualité de vie dans la population générale des patients [43]. Malheureusement l'effectif patient PS  $\geq 2$  étant faible et le nombre de questionnaires récoltés limités, le focus sur la qualité de vie dans cette population de patients n'a pu aboutir. Il est tout de même supposé qu'une conclusion similaire soit observée, ce qui resterait rassurant pour la prescription de nivolumab chez ces patients.

Sur le plan pratique, une prise en charge de ces patients légèrement différente avec probablement un suivi plus rapproché semblerait logique. Cela peut notamment se justifier par la proportion de patients ayant initié le nivolumab à une dose de 480 mg, inférieure chez les patients PS  $\geq 2$ . Ce sont des patients plus fragiles, avec plus de comorbidités pour lesquels des précautions plus importantes sont mises en place lors des prises de traitements systémiques.

## 4. CONCLUSION

La prise en charge des patients avec un cancer du rein avancé ou métastatique, en deuxième ligne et plus, ayant un état général altéré reste une question d'intérêt pour les cliniciens. En effet, comme nous avons pu le voir dans la revue de la littérature, il n'existe que peu de données autour de ce sous-groupe de patients. Il existe principalement, en France, deux études abordant ce sujet : CABO-REAL pour le cabozantinib et WITNESS cohorte 1 pour le nivolumab. Ces deux études montrent que l'efficacité du traitement étudiée est moins importante chez ces patients PS  $\geq 2$ . Il est toutefois à noter un profil de tolérance du nivolumab relativement favorable chez ces patients. Le nivolumab ne semble donc pas nuire aux patients sur le plan de la tolérance et allonger leur médiane de survie globale par rapport à la surveillance seule, intégrant (contrairement au cabozantinib) quelques cas de réponses complètes et des durées de réponses prolongées. L'immunothérapie a remonté les lignes, comme vu précédemment avec la mise à disposition en 1L des combinaisons à base d'immunothérapie, et la même conclusion a été apportée chez ces patients avec un état général altéré, à savoir un bon profil de tolérance et une efficacité certes moins importante chez ces patients mais non négligeable.

## Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Bigot P, Boissier R, Khene ZE et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Management of kidney cancer. *Fr J Urol.* 2024 Nov;34(12):102735. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102735. PMID: 39581661.
3. Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):74-84. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.036. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243799; PMCID: PMC8397918.
4. Lapôte-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Épidémiol Hebd* 2023;12:188–204.
5. Gautier Defosse, Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry, Pascale Grosclaude et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 n.d.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056. PMID: 30788497.
7. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020 Jun;11(3):79-87. doi: 10.14740/wjon1279. Epub 2020 May 14. PMID: 32494314; PMCID: PMC7239575.
8. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391. PMID: 34407342.
9. Légifrance. Arrêté du 14 novembre 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050613329>
10. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658127; PMCID: PMC3544539.

11. Kline J, Gajewski TF. Clinical development of mAbs to block the PD1 pathway as an immunotherapy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Dec;11(12):1354-9. PMID: 21154117.
12. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-option-patients-advanced-lung-cancer>, consulté le 10/10/2024.
13. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406148; PMCID: PMC5719487.
14. Légifrance. Journal Officiel du 27 décembre 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033692038>, consulté le 10/10/2024.
15. Haute Autorité de Santé. Avis de la CT du 10 juillet 2019. Haute Autorité de Santé - OPDIVO - YERVOY carcinome rénal 1ère ligne (nivolumab), consulté le 10/11/2024.
16. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141–8, doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
17. Gouverneur A, Salvo F, Berdai D et al. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018 Jan;9(1):15-23. doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.001. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844343.
18. Pouessel D, Patard JJ, Culine S. Cancers du rein avancés en situations particulières. Comment les traiter? [Advanced renal carcinomas with special situations. How to treat them?]. *Bull Cancer*. 2010;97:83-90. French. doi: 10.1684/bdc.2010.1073. PMID: 20418207.
19. Haute Autorité de Santé. Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide\\_etude\\_en\\_vie\\_reelle\\_medicaments\\_\\_dm.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments__dm.pdf), consulté le 10/07/2024
20. Barthélémy P, Albigès L, Escudier B et al. Nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma in France: interim results of the observational, real-world WITNESS study. *ESMO Open*. 2024 Jul;9(7):103602. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103602. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38897136; PMCID: PMC11237687.
21. Palli-Science. Outils d'évaluation fonctionnelle des malades. <https://palli-science.com/content/outils-devaluation-fonctionnelle-des-malades>, consulté le 12/12/2024.

22. Cancer today. Measuring your movement. <https://www.cancertodaymag.org/cancer-talk/measuring-your-movement/>, consulté le 12/12/2024.
23. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol.* 1984 Mar;2(3):187-93. doi: 10.1200/JCO.1984.2.3.187. PMID: 6699671.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55. PMID: 7165009.
25. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H et al. Should patient-rated performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer? *J Thorac Oncol.* 2008 Oct;3(10):1133-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e318186a272. PMID: 18827609.
26. Hinata N, Miyake H, Miyazaki A et al. Performance status as a significant prognostic predictor in patients with urothelial carcinoma of the bladder who underwent radical cystectomy. *Int J Urol.* 2015 Aug;22(8):742-6. doi: 10.1111/iju.12804. Epub 2015 May 18. PMID: 25988857.
27. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology.* 2013 Jan;57(1):112-9. doi: 10.1002/hep.25950. PMID: 22806819.
28. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):454-63. doi: 10.1200/JCO.2004.06.132. PMID: 14752067.
29. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289-96. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.289. PMID: 11773181.
30. Rzeniewicz K, Larkin J, Menzies AM et al. Immunotherapy use outside clinical trial populations: never say never? *Ann Oncol.* 2021 Jul;32(7):866-880. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.199. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33771665; PMCID: PMC9246438.
31. Carril-Ajuria L, Colomba E, Romero-Ferreiro C et al. Frontline immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in metastatic renal cell carcinoma patients with poor performance status. *Eur J Cancer.* 2023 Feb;180:21-29. doi: 10.1016/j.ejca.2022.11.013. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36527973.

32. Légifrance. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033479591>, consulté le 10/10/2024.
33. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
34. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PMID: 22056247.
35. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406150; PMCID: PMC5024539.
36. Santoni M, Heng DY, Bracarda S et al. Real-World Data on Cabozantinib in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Focus on Sequences and Prognostic Factors. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 30;12(1):84. doi: 10.3390/cancers12010084. PMID: 31905816; PMCID: PMC7016527.
37. Albiges L, Fléchon A, Chevreau C et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;142:102-111. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.030. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253997.
38. Cella D, Escudier B, Tannir NM et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):757-764. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2170. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29377755; PMCID: PMC6804841.
39. Cella D, Grünwald V, Nathan P et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):994-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30125-5. Epub 2016 Jun 6. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):e270. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30232-7. PMID: 27283863; PMCID: PMC5521044.
40. Institut National du Cancer. Soins de support. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support>, consulté le 12/11/2024.

41. Mourey L, Rainho LT, Dalban C et al. Safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: Analysis of the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. Eur J Cancer. 2024 Apr;201:113589. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113589. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38382153.
42. Tenold M, Ravi P, Kumar M et al. Current Approaches to the Treatment of Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Mar;40:1-10. doi: 10.1200/EDBK\_279881. PMID: 32239988.
43. Mouillet G, Bedke J, Albigès L et al. IO-Synthesise RCC: analysis of real-world health-related quality of life outcomes with nivolumab for previously treated metastatic renal cell carcinoma using pooled data from France and Germany. Présenté dans le cadre de l'ESMO, Paris, 2022.

## Liste des tableaux et figures

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLEAU 1 : PRISE EN CHARGE DES FORMES LOCALISEES DU CANCER DU REIN [2] .....                                                                    | 15 |
| TABLEAU 2 : RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS SYSTEMIQUES EN 1L DU CRCCM (NIVEAU DE PREUVE) [2] .....                                               | 16 |
| TABLEAU 3 : RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS SYSTEMIQUES EN 2L ET 3L DU CRCCM [2] .....                                                            | 17 |
| TABLEAU 4 : CLASSIFICATION DE HENG – SCORE PRONOSTIC IMDC [16] .....                                                                             | 19 |
| TABLEAU 5 : EQUIVALENCE ENTRE LE SCORE DE KARNOFSKY ET LE SCORE ECOG [21], [22] .....                                                            | 21 |
|                                                                                                                                                  |    |
| FIGURE 1 : MECANISME D’ACTION DU NIVOLUMAB [10] .....                                                                                            | 18 |
| FIGURE 2 : RAISONS D’EXCLUSION DES PUBLICATIONS A LA SUITE D’UN PREMIER TRI SUR LE TITRE .....                                                   | 57 |
| FIGURE 3 : CARACTERISTIQUES PATIENTS A L’INCLUSION DANS L’ESSAI RECORD-1 .....                                                                   | 58 |
| FIGURE 4 : CARACTERISTIQUES PATIENTS A L’INCLUSION DANS L’ESSAI AXIS .....                                                                       | 59 |
| FIGURE 5 : CARACTERISTIQUES PATIENTS A L’INCLUSION DANS L’ESSAI METEOR .....                                                                     | 60 |
| FIGURE 6 : COURBE DE SSP ET SG EN FONCTION DU PS CHEZ LES PATIENTS SOUS CABOZANTINIB APRES ECHEC D’UN TRAITEMENT<br>ULTERIEUR EN VRAIE VIE. .... | 61 |
| FIGURE 7 : EXTRAIT DES CARACTERISTIQUES PATIENTS CABOREAL .....                                                                                  | 62 |

## LE NIVOLUMAB APRES ECHEC D'UNE 1L OU 2L DE TKI PERMET-IL D'OBTENIR UNE REPONSE CHEZ DES PATIENTS AVEC UN CANCER DU REIN AVANCE ET UN ETAT GENERAL ALTERE : ANALYSE EN SOUS-GROUPE DE L'ETUDE WITNESS.

### RÉSUMÉ

#### A. Introduction

En Europe, le nivolumab est la première immunothérapie disponible pour le traitement de patients atteints d'un cancer du rein avancé ayant progressé sous anti-angiogénique. WITNESS est une étude observationnelle, prospective portant sur l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez ces patients en France. Ici, une sous-analyse est décrite portant sur les patients avec un ECOG Performance Status (PS)  $\geq 2$ .

#### B. Sujets et Méthodes

Avec un minimum de suivi de 3 ans, les données de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP), de taux de réponse objective (TRO), de durée de traitement et de durée de réponse ont été analysées ainsi que les événements indésirables reliés au traitement (EILTs).

#### C. Résultats

Sur 324 patients inclus, 59 avaient un PS  $\geq 2$  (plus âgés, plus polymédiqués avec plus de comorbidités). On observe une médiane de SG de 6.5 mois (95% CI 2.6 – 6.7) pour les patients PS  $\geq 2$  versus 25.5 mois (95% CI 22.4 – 28.9) pour les patients PS 0-1 et de SSP respectivement de 2.8 mois (95% CI 2.1 – 4.1) et 5.4 mois (95% CI 4.5 – 6.3). Le TRO est de 39.0% dont 28.9% de réponse partielle et 7.4% de réponse complète versus 70.7% dont 22.0% de réponse partielle et 1.0% de réponse complète. La tolérance était comparable avec 13.6% et 16.0% d'EILTs respectivement dans le groupe PS  $\geq 2$  versus et PS 0-1.

#### D. Conclusion

Ici, les patients PS  $\geq 2$  ont des données d'efficacité moins bonnes que les patients PS 0-1. Le TRO n'étant pas négligeable et le profil de tolérance favorable, l'utilisation du nivolumab semble justifiée chez ces patients.

**Mots-clés:** Carcinome à cellules rénales avancé, efficacité, Performance status faible, nivolumab, vraie vie, tolérance, mauvais état général

## DOES NIVOLUMAB AFTER FAILURE OF 1L OR 2L OF TKI ACHIEVE A RESPONSE IN PATIENTS WITH ADVANCED KIDNEY CANCER AND ALTERED GENERAL CONDITION: SUBGROUP ANALYSIS OF THE WITNESS STUDY.

### ABSTRACT

#### A. Introduction

In Europe, nivolumab is the first immunotherapy available for the treatment of patients with advanced renal cancer who have progressed on antiangiogenic therapy. WITNESS is a prospective observational study focusing on the efficacy and tolerance of nivolumab in these patients in France. Here, a subanalysis is described focusing on patients with an ECOG Performance Status (PS)  $\geq 2$ .

#### B. Patients and Methods

With a minimum follow-up of 3 years, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), duration of treatment, and duration of response were analyzed, as well as treatment-related adverse events (TRAEs).

#### C. Results

Out of 324 patients included, 59 had a PS  $\geq 2$  (older, more polymedicated with more comorbidities). The median OS was 6.5 months (95% CI 2.6 – 6.7) for patients with PS  $\geq 2$  versus 25.5 months (95% CI 22.4 – 28.9) for patients with PS 0-1, and the median PFS was 2.8 months (95% CI 2.1 – 4.1) and 5.4 months (95% CI 4.5 – 6.3), respectively. The ORR was 39.0%, including 28.9% partial response and 7.4% complete response, versus 70.7%, including 22.0% partial response and 1.0% complete response. Tolerance was comparable with 13.6% and 16.0% TRAEs in the PS  $\geq 2$  group versus the PS 0-1 group, respectively.

#### D. Conclusion

Here, PS  $\geq 2$  patients have poorer efficacy data than PS 0-1 patients. As the ORR is not negligible and the safety profile favorable, the use of nivolumab seems justified in these patients.

**Keywords:** Advanced Renal Cell Carcinoma, Efficacy, Poor Performance Status, nivolumab, Real-World, Tolerance, Poor General Condition.