

Evaluation en pratique courante de l'association bevacizumab FOLFIRI en première ligne chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non résecable traités en 2006 : focus sur patients réséqués et oncogériatrie

Cohorte AVASTIN OUEST de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire.

Evaluation in practice of the association bevacizumab FOLFIRI in the first line in patients with metastatic colorectal cancer treated in 2006 : focus on secondary resection and older patients

Cohort AVASTIN OUEST of the Observatory of Cancer Bretagne Pays de la Loire

^{1,28}JP Metges, ¹MA Lebot, ²R Faroux, ²F Riaud, ^{3a}E Gamelin, ^{3b}O Capitain, ^{3b}V Guérin Meyer, ^{3b}P Leynia, ^{4,28}JY Douillard, ⁴H Senellart, ⁴S Rochard, ⁴C Louvigné, ⁵O Dupuis, ⁵C Grollier, ⁶NA Achour, ⁶B Person, ⁷JL Raoul, ⁷E Boucher, ⁷C Bertrand, ⁸JF Ramée, ⁸L Guivarch, ⁹PL Etienne, ⁹S Roussel, ¹⁰H Desclos, ¹⁰MN Julien, ¹⁰MI Labarre, ¹¹V Klein, ^{11, 28}R Bessard, ¹²C Stampfli, ¹²F Royet, ¹³J Faycal, ¹³S Gouva, ¹⁴G Le Bihan, ¹⁴M Couturier, ¹⁵A Gourlaouen, ¹⁵C Bertholom, ¹⁶M Porneuf, ¹⁶E Jobard, ¹⁶E Peguet, ¹⁷D Grasset, ¹⁷JF Bouret, ¹⁷V Bicheler, ¹⁷A Ulvoas, ¹⁸L Miglianico, ¹⁸C Chouzenoux, ¹⁹P Deguiral, ¹⁹L Derenne, ²⁰D Martin, ²⁰P Michel Langlet, ²⁰C Bodin, ²¹V Rossi, ²¹S Barré, ²²O Cojocarasu, ²²C Naveau Ploux, ^{22, 28}AM Vidal, ²³I Cumin, ²³A Brouard, ²⁴T Matysiak Budnik, ²⁴P Thomaré, ²⁵AS Le Bris Michel, ²⁵G Piriou, ²⁵R Largeau, ²⁶E Hananni, ²⁶E Crespeau, ²⁷PL Etienne, ²⁷F Suberville, ²⁸H Bourgeois, ²⁸C Riche, ⁴L Campion et ²⁸F Grudé.

¹C.H.U. Brest Morvan, ²C.H. La Roche Sur Yon, ^{3a}ICO Paul Papin Angers et Fondateur de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de La Loire (ex OMIT B PL), ^{3b}ICO Paul Papin Angers, ⁴ICO René Gauducheau Nantes, ⁵Centre Jean Bernard/Clinique Victor Hugo Le Mans, ⁶Clinique Pasteur Brest, ⁷CRLCC Eugène Marquis Rennes, ⁸Centre Catherine de Sienne Nantes, ⁹Clinique armoricaine de radiologie Saint Briec, ¹⁰C.H. Saint Malo, ¹¹Clinique Océane/Centre Saint Yves Vannes, ¹²C.H. Laval, ¹³C.H. Landerneau, ¹⁴C.H. Lannion Trestel, ¹⁵C.H. Morlaix, ¹⁶C.H. Saint Briec, ¹⁷C.H. Vannes Auray, ¹⁸CHP Saint Grégoire, ¹⁹Clinique Mutualiste de l'Estuaire Saint Nazaire, ²⁰Polyclinique du Maine/Centre Mallet Proux Laval, ²¹C.H. Haut Anjou Château Gontier, ²²C.H. Le Mans, ²³C.H. Sud Lorient Hennebont, ²⁴C.H.U. Hôtel Dieu Nantes, ²⁵CH Douarnenez, ²⁶Polyclinique du parc Cholet, ²⁷Polyclinique Trégor Lannion, ²⁸Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de La Loire

Remerciements à Delphine Déniel Lagadec et Fanny Marhuenda, attachées de recherche clinique de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire

Correspondance

Jean Philippe Metges

CHU Brest Morvan

Institut de Cancérologie et d'hématologie Bat 3

2 Avenue Foch

29 609 BREST cedex

jean-philippe.metges@chu-brest.fr

ABSTRACT

In 2006, the combination of bevacizumab with Folfiri regimen was the first line targeted therapy for patients with unresectable metastatic colorectal cancer. A homogenous series of 111 patients treated in Bretagne/Pays de la Loire with bevacizumab FOLFIRI in first line is reported. 51 patients are responders, 29 patients present a stable disease, 21 patients a disease progression and 10 patients an intolerance before evaluation. Median OS and PFS are 25.1 and 10.2 months. With secondary resection, median OS is 59.2 months vs 18.8 months without surgery. Comparison between older and younger groups shows no difference about tolerance and efficacy. Bevacizumab FOLFIRI is an efficient regimen and seems feasible even in older patients after geriatric evaluation and multidisciplinary approach.

Keywords : older patients, bevacizumab, metastatic colorectal cancer, cohort, usual practice

Résumé:

En 2006, bevacizumab FOLFIRI représente la thérapie ciblée administrable dès la 1^e ligne chez les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique non opérable. Une série homogène de 111 patients colligés en région Bretagne et Pays de la Loire ayant reçu du bevacizumab FOLFIRI en 1^{ère} ligne en 2006 révèle les résultats suivants : 51 réponses, 29 stabilités, 21 progressions et 10 toxicités avant évaluation. La médiane de survie globale (OS) est de 25,1 mois et la médiane de survie sans progression (PFS) de 10,2 mois. Dans le cas d'une chirurgie secondaire, l'OS médian triple de 18,8 mois chez les patients non réséqués versus 59,2 mois ceux réséqués. En comparant les sujets âgés de plus et de moins de 70 ans, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de bénéfice ou de risque. Bevacizumab FOLFIRI pourrait être administré en pratique courante chez les personnes âgées sous couvert d'une évaluation gériatrique et d'une approche multidisciplinaire.

Mots clés : sujet âgé, bevacizumab, cancer colorectal métastatique, cohorte, pratique courante.

Introduction :

La prise en charge des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique progresse rapidement. L'utilisation des chimiothérapies conventionnelles associées à une thérapie ciblée est rapidement devenue une option de choix pour ces patients. Les choix et les options thérapeutiques retenues ont reposé la plupart de temps sur des phases III multicentriques, internationales dont l'objectif principal a pu être la survie sans progression voire la survie globale [6, 14, 22, 24]. Successivement, le bevacizumab, le cetuximab et plus récemment le panitumumab ont été étudiés dans cette option thérapeutique. L'association entre bevacizumab et chimiothérapie à base d'irinotécan a été démontrée comme supérieure à un protocole sans bevacizumab [16] permettant la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du bevacizumab en 2005. Cependant, l'association testée était le protocole IFL (Irinotecan Fluorouracil Leucovorin) et ce dernier a été démontré comme étant plus toxique [5, 27]. En l'absence de données concernant le FOLFOX, les équipes françaises ont privilégié le protocole FOLFIRI réputé potentiellement moins toxique que l'IFL. Les équipes américaines, ayant eu les résultats de l'étude de Goldberg démontrant la supériorité du FOLFOX à l'IFL, ont d'emblée privilégié l'utilisation du FOLFOX avec le bevacizumab [9, 11, 29].

Dans ces études internationales, le nombre de sujets âgés inclus était faible (critères d'âge supérieur à 18 ans sans limite supérieure) voire inexistant (critère d'âge limité à 75 ans). Or la pratique quotidienne conduit à une prise en charge de patients âgés en nombre important avec ou sans critères contre-indiquant une chimiothérapie associée à une thérapie ciblée. Une nécessité est alors clairement apparue : l'obtention d'informations sur les patients traités en pratique courante et non inclus dans les essais. Ces cohortes ont été rapportées avec une extrême majorité de patients nord-américains. Dans ces séries concernant la pratique

quotidienne, la chimiothérapie de référence s'est révélée être aux Etats Unis le FOLFOX, XELOX (capécitabine et oxaliplatine) ou capécitabine en monothérapie plutôt que le FOLFIRI [11, 29].

Les études publiées sur les patients relevant d'oncogériatrie ont, pour le bevacizumab, concerné des patients de plus de 65 ans [8, 15, 26]. L'âge supérieur à 75 ans semble mieux convenir pour aborder l'oncogériatrie. Des analyses chez les patients de plus de 75 ans voire de plus de 80 ans commencent à être publiées. Par ailleurs, l'intérêt d'étudier le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale dans le cadre d'une cohorte issue de la pratique courante est associé à la nécessité d'évaluer les effets secondaires et surtout la pharmacovigilance de ces associations. La prise en charge étant devenue globale, il paraît important de connaître le nombre de patients ayant pu bénéficier d'une résection secondaire des métastases hépatiques. Mais, dans la majorité des cas, cela revient surtout à avoir des résultats sur le parcours de soins du patient incluant cette potentielle prise en charge médico-chirurgicale d'une part et le concept de multi-lignes d'autre part (lignes de chimiothérapie successives utilisées à progression suivant l'état général du patient).

La multiplicité des études et des options découlant de la prise en charge de la première ligne rend nécessaire ces cohortes. Elles ne remplacent en rien les phases III mais permettent la vérification des taux de réponse, des résultats sur la survie sans progression et la survie globale en connaissance des traitements reçus. Par ailleurs, elles permettent d'obtenir des résultats sur la pharmacovigilance des produits et de pouvoir obtenir une possibilité additive de veille post AMM de ces produits en situation thérapeutique.

Dans le cadre de ses principales missions, l'Observatoire dédié au Cancer des régions Bretagne Pays de Loire s'est intéressé à ces situations thérapeutiques et à la constitution de cohortes les plus exhaustives possibles. Sa création remonte à 2003 par la volonté commune

des Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH) Bretagne et Pays de Loire ainsi que de médecins (Prs Riché et Gamelin) et d'une pharmacienne ARH (Dr Grudé). Cette démarche a été rapidement acceptée et soutenue par les réseaux régionaux de cancérologie des 2 régions et des praticiens médecins et pharmaciens des structures publiques (CHU, CHG et CRLCC) et privées du Grand Ouest. Lors de la création des ARS (Agence Régionale de Santé), cette structure a été confortée et rattachée aux OMEDITs (Observatoires du Médicament, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques) de chaque région mais reste inter-régionale. Dès l'AMM du bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique, la constitution d'une cohorte nommée « AVASTIN OUEST », a été lancée. Le concept d'étude de sous-groupes de patients comme ceux relevant de l'oncogériatrie et de ceux devenant résécables en deuxième intention était déjà à l'ordre du jour.

I Matériel et méthodes :

A PATIENT

« AVASTIN OUEST » est une étude observationnelle rétrospective multicentrique. L'ensemble des patients majeurs recevant du bevacizumab FOLFIRI en 1^{ère} ligne métastatique pour un cancer colorectal non résécable hors essai en 2006 dans l'inter région ont été inclus dans cette cohorte. Les patients mineurs ou traités dans le cadre d'un essai clinique n'ont pas été inclus.

Les données recueillies dans le dossier médical étaient la date du diagnostic du cancer, la date de diagnostic des métastases, l'âge, le sexe, les comorbidités éventuelles, l'existence ou non d'une chimiothérapie en situation adjuvante pour une maladie localement avancée, la non résécabilité d'emblée des métastases, le type de chimiothérapie conventionnelle associée au

bevacizumab, l'existence de toxicités grade III/IV, l'existence d'effets secondaires ayant entraîné l'arrêt du traitement, le meilleur taux de réponse obtenu (jugé par l'équipe multidisciplinaire en charge du patient et porté sur le dossier source), l'existence d'une chirurgie secondaire, le temps à progression et la survie globale.

Une comparaison entre les sous-groupes de moins et de plus de 70 ans a été prévue.

Cette étude a reçu un avis favorable du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) le 08/09/2011 et de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) le 10/10/2012. Une lettre de non opposition à la participation à cette étude a fait l'objet d'un envoi aux patients encore vivants spécifiant la recherche, ses objectifs et garantissant l'anonymat du patient.

B DESIGN DE L ETUDE

La posologie du bevacizumab en association avec le FOLFIRI en 1^{ère} ligne de traitement du CCRm (Cancer Colorectal métastatique) est de 5 mg/kg tous les 15 jours. Les analyses sont faites en intention de traiter (ITT). L'association est administrée jusqu'à progression, toxicité, chirurgie secondaire ou décès.

C EFFICACITE

Le but de l'étude AVASTIN OUEST est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab associé au FOLFIRI en 1^{ère} ligne métastatique d'un cancer colorectal non résécable. L'objectif principal est la survie globale. Les objectifs secondaires sont la réponse objective, la survie sans progression, la résécabilité hépatique (et autre chirurgie) et la tolérance.

La survie globale est définie comme le temps entre le début du traitement et le décès du patient. La Réponse Objective (OR) est définie comme la réponse complète ou partielle observée par imagerie selon les critères RECIST 1.0 et est la meilleure réponse au traitement sur toute sa durée. La PFS (Progression Free Survival) est définie comme le temps entre le début de traitement et un évènement (récidive, progression, décès).

D TOLERANCE

Les évènements indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute CTCAE version 4. Seuls les évènements de grade supérieur ou égal à 3 sont recensés.

E ANALYSE STATISTIQUE

1 Présentation des résultats

Les données sont présentées sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives (réponse objective, toxicité), de moyennes et écart-types, médianes et extrêmes pour les variables quantitatives. Les données de survie (les délais de survenue du décès et de la progression) sont récapitulées sous la forme de courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan Meier. La date d'origine est la date d'inclusion. Les médianes de survie globale et de survie sans progression estimées par la méthode de Kaplan Meier, sont assorties d'un intervalle de confiance à 95%.

2 Comparaisons effectuées

Les résultats sont comparés à ceux des données historiques. Ainsi, les délais de survenue du décès et de progression sont analysés par un test du logrank. Toutes les associations de variables qualitatives (comme les toxicités, les réponses aux différents traitements) sont

analysées par un test du χ^2 ou par un test de Fisher. Tous les tests sont bilatéraux et sont considérés comme significatifs au seuil de 5 %.

3 Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

L'étude AVASTIN OUEST se propose de montrer que les résultats en pratique courante sont équivalents à ceux rapportés dans la littérature. Cette étude est une étude observationnelle exhaustive. Il n'y a donc pas de critère de jugement unique mais un plan détaillé de l'ensemble des analyses descriptives. Les évaluations sont donc réalisées sur l'ensemble des patients afin d'obtenir un échantillon puissant et représentatif. Tous les patients des régions Bretagne et Pays de la Loire présentant les critères d'inclusion de cette étude, et qui ne s'y sont pas opposés, en font partie.

La cohorte AVASTIN OUEST est donc constituée des patients traités pour un cancer de colorectal métastatique en 2006 dans les régions Bretagne et Pays de la Loire.

II RESULTATS

A DESCRIPTION DE LA POPULATION

111 patients sont inclus dans cette étude, traités du 01/01/2006 au 31/12/2006 avec comme date de point le 01/08/2012. Aucun patient n'est jugé résecable d'emblée en ce qui concerne ses métastases par les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires les prenant en charge. Ils reçoivent tous un protocole bevacizumab FOLFIRI. Le sex ratio était de : 44 femmes (40%) pour 67 hommes (60%). L'âge moyen est de 60,7 ans (+/- 9,6 ans) et l'âge médian est de 61 ans [20;83]. La répartition des patients était de 91 patients d'âge inférieur ou égal à 70 ans et 20 de plus de 70 ans (18%) dont 5 de plus de 75 ans (4,5%). Les 20 patients de plus de 70 ans

se répartissent entre 14 hommes et 6 femmes, d'âge moyen de 74,2 ans (+/- 3,2 ans) et médian de 73 ans [71;83] (Figure 1). 72 patients (65%) présentaient une tumeur métastatique d'emblée, 34 patients une maladie localement avancée au diagnostic (31%) et 5 patients pour lesquels la situation n'est pas clairement décrite dans le dossier source. La résection de la tumeur primitive a été réalisée au décours de la prise en charge totale du patient dans 88 cas (80%). Une chimiothérapie adjuvante (pour un cancer localement avancé) a été préalablement reçue par 41 patients et une chimiothérapie néo-adjuvante chez 3 patients.

B TRAITEMENTS

La médiane du nombre de cures du protocole bevacizumab FOLFIRI est de 12 [1;47] et la moyenne de 12 cures (+/- 7,8). L'administration d'une ligne ultérieure au bevacizumab FOLFIRI concerne 71 patients soit 64% de la cohorte (Tableau 1). La deuxième ligne (n=71) comporte une chimiothérapie à base d'oxaliplatine pour 31 patients (44%) ou un protocole à base de cetuximab (associé à l'irinotécan ou au FOLFIRI) pour 28 patients (39%).

Une troisième ligne thérapeutique (n=35) comporte une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (n=9), d'irinotécan (n=4) ou un protocole à base de cetuximab (n=11), de panitumumab (n=2). La quatrième ligne ne concerne plus que 20 patients, elle se répartit entre une chimiothérapie à base de capécitabine (n=7) ou un protocole à base de cetuximab (n=5), de panitumumab (n=3). Quant à la cinquième ligne ou plus (n=7), la répartition des protocoles est très disparate (Tableau 1). Au-delà de l'association bevacizumab FOLFIRI de 1^e ligne, 4 patients reçoivent bevacizumab en monothérapie et 7 patients en association avec une chimiothérapie différente. En 3^e ligne, 7 patients reçoivent un protocole avec réintroduction du bevacizumab soit 20% des patients recevant une 3^e ligne de traitement. En 4^e ligne, du bevacizumab a été réintroduit chez 2 patients ce qui correspond à 10% des patients traités.

D EFFICACITE

1 Survie globale

Les médianes de survie globale sont respectivement de 25,1 mois (IC 95% : [20,6;29,2]) pour la cohorte totale, de 26,5 mois (IC 95% : [21,5;31,1]) pour le groupe des moins de 70 ans et de 19,1 mois (IC 95% : [9;29,9]) pour les plus de 70 ans ($p=0,062$) (Figure 2).

Pour les 30 patients qui bénéficient d'une résection secondaire des métastases, la médiane de survie globale atteint 59,2 mois (IC 95% : [41,0;78,6]) versus 18,8 mois (IC 95% : [13,7 ; 23,4]) chez les patients non réséqués ($p<10^{-7}$) (Figure 3).

2 Réponses objectives

L'évaluation des taux de réponse objective, de stabilité, progression et arrêt pour toxicité sur la population totale en intention de traiter et en fonction de l'âge est rapportée sur le tableau 2.

L'évaluation de la réponse par imagerie est généralement réalisée tous les 2 ou 3 mois selon les habitudes des centres. La meilleure réponse au traitement pour 9 patients a été évaluée avant ou à 1 mois de traitement. 58 patients ont été évalués entre 2 et 4 mois de traitement, 29 entre 5 et 7 mois. Pour 9 patients, la meilleure réponse a été évaluée entre 8 et 10 mois de traitement. Pour 3 patients, la réponse perdue à 15 (2) et 18 mois (1).

Dans la population générale, le taux de réponse objective est de 46% (3% de réponse complète et 43% de réponse partielle), de stabilité de 26%, de progression de 20% et le taux de réponses non interprétables est de 8% (ces patients ayant présenté rapidement une toxicité liée au traitement, il n'y a pas eu d'imagerie réalisée avant l'arrêt de ce dernier).

En fonction de l'âge, le taux de réponse objective en intention de traiter est de 46% (3% de réponse complète et 43% de réponse partielle) pour les patients de moins de 70 ans et de 45% (aucune réponse complète et 45% de réponse partielle) pour les patients de plus de 70 ans.

3 Résections hépatiques

30 patients (26%) relèvent d'une chirurgie des métastases dont 24 pour métastases hépatiques. Parmi les 24 patients ayant été opérés de métastases hépatiques, la moitié n'a pas reçu de seconde ligne (seulement 2 patients décédés à la date de dernières nouvelles) et l'autre moitié ont reçu une 2^e ligne de traitement.

La répartition par âge en fonction de la limite de 70 ans retrouve pour ce qui est de l'accès à une chirurgie secondaire :

- Patients d'âge supérieur à 70 ans (n=20): il a été réalisé une chirurgie des métastases hépatiques pour 3 patients sur 20 (14,3%). 2 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie post opératoire ou de 2^e ligne, seul un patient a reçu du FOLFIRI.
- Patients d'âge inférieur à 70 ans (n=91) : Un total de 27 gestes chirurgicaux ont été réalisés dont 21 résections hépatiques. Aucun patient n'a reçu de traitement adjuvant. 10 n'ont pas reçu de deuxième ligne. 11 ont reçu une deuxième ligne comportant un protocole à base d'oxaliplatine (n=4) ou un protocole à base de cetuximab (n=5) ou de bevacizumab (n=2).

4 Survie sans progression

Les médianes de survie sans progression sont de 10,2 mois (IC 95% : [8,8;11,5]) pour la population totale, de 10,6 mois (IC 95% : [8,8;11,5]) pour les moins de 70 ans et de 10,1 mois (IC 95% : [5,0;17,6]) pour les plus de 70 ans ($p=0,828$) ce qui est non significatif (Figure 4).

E TOLERANCE

18 patients (16%) présentent une ou plusieurs toxicités de grade III/IV liées au traitement bevacizumab FOLFIRI dument portées sur le dossier source (Tableau 3). Elles se répartissent de la façon suivante : pour 6 patients, il s'agit d'une cause hématologique, pour 4 patients, une intolérance digestive et pour 5 patients un évènement thromboembolique Une asthénie était notée chez un patient de même qu'un choc anaphylactique, une mucite, une protéinurie et un syndrome mains-pieds.

En fonction de l'âge, la répartition des toxicités grade III/IV est la suivante :

- 1 patient de plus de 70 ans présente un choc anaphylactique.
- 17 patients de moins de 70 ans ont présenté des toxicités hématologiques (n=6), thromboemboliques (n=5) ou digestives (n=4).

Sur les 111 patients, 13 (12%) ont arrêté le traitement pour toxicités qui se répartissent de la façon suivante :

- évènement thromboembolique (n=5) dont une embolie pulmonaire et un accident vasculaire sylvien gauche
- cause hématologique (n=3) dont deux cas de neutropénie prolongée et un cas de thrombopénie

- intolérance digestive (n=3)
- protéinurie (n=1)
- cause principale n'était pas clairement portée sur le dossier source (n=1)

Par ailleurs, la toxicité a entraîné un arrêt du traitement dans 11% (n=10) des cas chez les patients de moins de 70 ans et chez 15% (n=3) chez les patients de plus de 70 ans. Il en est de même des causes d'arrêt du traitement en fonction de l'âge qui sont résumées sur le tableau 4. Il n'y a aucune différence significative dans la répartition des causes d'arrêt : 34% suite à une décision médicale, 29% suite à la fin de traitement, 22% à une progression, 12% à une toxicité et 4% suite au choix du patient.

Discussion

Cette cohorte de 111 patients représente l'ensemble des patients traités hors essai clinique en 2006 en première ligne sur notre inter région. Notre étude renseigne sur le profil des patients traités en pratique courante par rapport aux phases III publiées. Les patients ont été traités en première ligne par le protocole bevacizumab FOLFIRI à la suite de l'AMM du bevacizumab dans le CCRm. Il s'agit d'une cohorte montrant les pratiques sur un bassin de population représentant un peu plus de 10% de la population Française en 2006. Elle ne s'intéresse pas seulement à la première ligne métastatique mais aux parcours de soins multidisciplinaire complet (lignes successives reçues au-delà de la première ligne et recours à la chirurgie secondaire). Il s'agit de la véritable représentation de la prise en charge dans cette inter région car toutes les structures privées et publiques (27 établissements de soin) ont participé à cette étude. Aucune prescription de l'association bevacizumab FOLFOX n'a été retrouvée en 1^{ère} ligne. En effet, cette situation aurait été considérée comme non justifiée puisque les thésaurus alors en vigueur ne reconnaissaient que l'association à base d'irinotécan comme possible avec

le bevacizumab. Pour mémoire, lors de la première AMM européenne, les seules données disponibles étaient celles de l'étude de Hurwitz comparant le protocole IFL (version US) à notre association FU irinotécan connue en France comme FOLFIRI ou LV5FU2 CPT11 [14]. Or, l'IFL, dans le même temps, s'était avéré toxique dans l'étude adjuvante américaine [5, 25]. Par ailleurs, ce même IFL utilisé seul s'était avéré inférieur au protocole FOLFOX dans l'étude Golberg [9]. Cette étude avait permis l'enregistrement aux Etats-Unis de l'oxaliplatine. Ainsi, à l'époque, deux stratégies ont vu le jour : l'utilisation du schéma à base d'irinotécan pour l'Europe et spécialement la France avec le bevacizumab et celle du FOLFOX avec le bevacizumab pour les Etats-Unis. De façon surprenante, les équipes américaines avaient alors anticipé dans leur pratique quotidienne les résultats de l'étude de Saltz qui comparait un schéma de type FOLFOX ou XELOX [24]. Il faut noter que les équipes allemandes ont utilisé un schéma de type AIO (irinotecan 80 mg/m², acide folinique 500 mg/m² HO-H2 puis 5FU continu 2600 mg/m² sur 22h) hebdomadaire dont les résultats n'ont pas été comparés à ceux du bevacizumab FOLFIRI.

La seconde particularité de notre étude est d'être conduite sous l'égide des Agences Régionales de Santé et d'être indépendante des laboratoires pharmaceutiques. En effet, l'étude a été élaborée par le conseil scientifique de l'Observatoire dédié au Cancer de Bretagne et Pays de la Loire qui comprend les tutelles, des médecins en provenance des structures publiques et privées et des pharmaciens et dont la coordination est assurée par une pharmacienne. Elle s'est avérée fédératrice pour les professionnels de santé (médecins et pharmaciens de Bretagne Pays de la Loire) et a permis l'élaboration de projets multidisciplinaires ultérieurs allant bien au-delà de la cancérologie digestive [3, 13, 18, 19].

L'étude AVASTIN OUEST est une évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bevacizumab associé au FOLFIRI en 1^{ère} ligne métastatique d'un cancer colorectal non résecable. Notre cohorte est exhaustive : parmi l'ensemble des patients traités avec

bevacicumab FOLFIRI en 2006 dans l'inter région, un seul patient a du être exclus suite à l'expression de son opposition. Au-delà de recenser toutes les prescriptions de bevacizumab dans cette indication, elle permet de colliger les effets secondaires mis en évidence par l'équipe soignante mais aussi de vérifier les causes d'arrêt du traitement y compris liées aux effets secondaires. Dans le cas présent, il s'agit de polychimiothérapie associant un traitement conventionnel et une thérapie ciblée. Les taux d'arrêt liés aux traitements sont de 12%. Les causes sont compatibles avec celles connues pour le bevacizumab (événements thromboembolique, protéinurie, ...) ou pour le FOLFIRI (toxicité hématologique et digestive).

La population âgée de plus de 70 ans représente 18% des patients dont 4,5% de plus de 75 ans. L'étude de Folprecht, publiée en 2008, s'est intéressée à la prescription de schéma à base d'irinotécan sur une méta-analyse des phases III publiées sans thérapie ciblée associée [7]. Elle tend à démontrer qu'il n'existe pas de relation entre l'efficacité du traitement par FOLFIRI et l'âge du patient. Cette étude a regroupé 997 patients au total avec un groupe de 220 patients de plus de 70 ans (22%) dont 64 de plus de 75 ans (6,4%). Notre étude qui apporte des données sur l'adjonction du bevacizumab au FOLFIRI est donc proche en proportion avec 18% de plus de 70 ans et 4,8% de plus de 75 ans. Cependant, à la différence de Folprecht dont les patients participaient à une étude de phase III (risque de biais de sélection), nos patients n'ont subi aucune présélection et reflète probablement plus fidèlement la pratique quotidienne en France dans sa globalité. Pour le taux de réponse, l'étude de Folprecht ne retrouve pas de différence liée à l'âge ce que confirme notre étude (réponse objective : 46% chez les moins de 70 ans versus 45% versus les plus de 70 ans).

Par contre, l'article de Folprecht [7] n'aborde pas la possible résection secondaire des métastases. Or, l'accès à une chirurgie des métastases est retrouvé dans 24% des patients de notre cohorte. Ce chiffre de 24% est élevé puisque un taux de 10% a été retrouvé dans la

littérature [14, 24, 25]. Mais l'écrasante majorité de nos patients résequés ont moins de 70 ans. Le bénéfice d'une résection chirurgicale secondaire des métastases chez ces patients non résecables d'emblée est probable avec des médianes de survie fortement augmentées (59,2 mois vs 18,8 mois).

Un autre point fort de notre étude est la parfaite connaissance des traitements reçus par les patients au-delà de la première ligne. La cohorte date de 2006 pour la première ligne et les patients ont été suivis jusqu'à leur décès. Concernant les lignes ultérieures, 64% des patients ont reçu une deuxième ligne. Ces chiffres sont comparables à ceux de la littérature. Ainsi, en matière de chimiothérapie conventionnelle, Tournigand décrivait dans le bras FOLFIRI en première ligne un taux de 74% de deuxième ligne par FOLFOX comme prévu par le protocole 27]. Dans l'étude COIN, 50% bénéficiaient d'une deuxième ligne [17]. Pour les études de phase III testant le bevacizumab avec IFL ou le FOLFOX, les taux de deuxième ligne étaient de 50 % [14] et 46% [24] respectivement.

Dans la cohorte BRITE, le taux de patients ayant reçu une deuxième ligne était de 81% [11]. Dans ce registre comme dans celui du First BEAT, il faut noter l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapies conventionnelles associés au bevacizumab (FOLFOX, XELOX, capécitabine et FOLFIRI). Dans la cohorte BEAT, FOLFOX et FOLFIRI représentent respectivement 29% et 26% des associations [29]. Dans la cohorte BRITE, FOLFOX est largement majoritaire (56%) alors que FOLFIRI ne représente que 14%. Dans cette étude, la poursuite du bevacizumab au-delà de la première ligne avait été l'apanage d'un sous-groupe de patients. Il n'existait, pourtant à cette époque, aucune donnée dans la littérature permettant ce type de prescription. Des cas de poursuite du bevacizumab et/ou de reprise ultérieure lors des lignes suivantes associée à un protocole différent de FOLFIRI ont été aussi retrouvés dans notre étude lors de bonne réponse à la 1^e ligne. Il représente, cependant, un nombre très marginal de patients (4,5% des patients en deuxième ligne, 2,7% des patients en troisième

ligne et 2,7% des patients en cinquième ligne). Ces taux ne permettent en aucun cas une quelconque analyse statistique sur le concept de la maintenance de l'anti VEGF à travers les lignes. Deux études de phase III, dont les résultats préliminaires posent directement (étude TML avec le bevacizumab), ou indirectement (étude Velour avec l'Aflibercept après le bevacizumab) la problématique de la poursuite de l'utilisation des anti-angiogéniques en première et deuxième ligne, viennent d'être publiées [2, 28]. L'étude italienne randomisée de phase II, BEBYP, présentée à l'ESMO 2012 pose la même question que TML [16].

Par ailleurs, notre étude comprend des patients ayant reçu ultérieurement un traitement à base d'anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). En 2006, les anti-EGFR n'avaient pas d'indication chez les patients non prétraités. Depuis, le cetuximab (associé à une chimiothérapie à base d'irinotécan ou avec le FOLFOX) et le panitumumab (associé au FOLFOX) ont une indication en 1^e ligne chez les patients avec un Kras non muté [1, 6 ; 22]. La prise en charge des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique non opérable évolue donc depuis quelques années en termes de choix thérapeutiques. Récemment, l'étude CORRECT démontre l'intérêt du regorafénib [10] chez des patients en bon état général (OMS 0-1) et après échec des molécules conventionnelles ou ciblées. Les résultats présentés à plusieurs reprises début 2012 ne mettent pas en évidence de réponse objective mais un gain statistique en termes de survie sans progression et de survie globale de 15 jours.

Cette question de la meilleure conduite à tenir en fonction du nombre de ligne et de la nécessité de trouver des éléments objectifs permettant une décision la plus juste possible au cas par cas fait actuellement l'objet d'une recherche (étude de soins courants Palliachim) coordonnée par Françoise Grudé et Hugues Bourgeois dans le cadre de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire. La première phase de cette étude a validé en prospectif sur 300 patients un score clinique et biologique associant l'état général, le nombre de sites métastatiques et les taux d'albumine et de LDH dans une population de consultation. Ce score

définit 3 groupes de patients possédant des médianes de survie différentes : les patients avec un bon score (0-3) présentent une médiane de survie de 295 jours IC95 [214 - 376], ceux avec un score intermédiaire (4-7) présentent une médiane de 78 jours IC 95 [59 - 97] et les patients avec un mauvais score (8-10) présentent une médiane de survie de 19 jours IC 95 [7 - 31] [20]. Ainsi, ce score représente un outil d'aide à la décision pour le clinicien ; il permet de dépister avant utilisation les patients à risque de toxicité majeure et/ou au pronostic à très court terme n'ayant potentiellement aucun gain à attendre d'une nouvelle ligne de traitement. Les résultats en matière de cancer colorectal rapportés au JFHOD 2012 tendent à démontrer son potentiel intérêt en pratique courante [4].

Au total, cette étude nous montre sur une cohorte de patients homogène la réalité au quotidien de l'utilisation d'une première ligne de chimiothérapie par bevacizumab FOLFIRI et de l'absence d'effets secondaires majeurs non attendus ou non décrits dans la littérature. Pour autant, la poursuite des déclarations d'événements indésirables graves auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) est absolument indispensable. Dans ce cadre, la mise en place d'une structure dite QSP (Qualité Sécurité Pharmacovigilance) alliant les CRPV d'Angers, Brest, Nantes et Rennes et l'Observatoire du cancer ont permis d'impulser cette dynamique dans l'ensemble des centres publics et privés de Bretagne / Pays de la Loire. Cette initiative fédératrice a conduit à l'implémentation de la base nationale de pharmacovigilance sur le bevacizumab à hauteur de 34% en 6 mois (2010-2011). Ces chiffres font craindre la sous déclaration au niveau national des événements indésirables graves [23].

Notre étude, en regroupant les centres publics universitaires, non universitaires et privés, donnent un bon aperçu de la réalité du terrain. Elle conforte le fait qu'une survie globale meilleure est retrouvée dans le groupe de moins de 70 ans par rapport aux patients âgés mais sans différence statistique. Elle donne des arguments forts pour la réalisation de l'évaluation en oncogériatrie permettant de faire bénéficier aux patients au-delà de 70 ans des thérapies

innovantes comme les plus jeunes, ces patients ne semblent pas présenter davantage de toxicités. Cette étude est la première d'une série d'études lancées au sein de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de Loire dans le cadre de la recherche du bon usage du médicament chez les sujets âgés qui constituent à nos yeux l'un des challenges parmi les plus importants du fait de la démographie de la population et des profils des patients issus de la pratique courante. Cette étude sera complétée par une cohorte plus importante constituée des patients traités pour un cancer colorectal métastatique entre 2007 et 2008.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. (2008) Wild-type kras is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634
2. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al (2012) Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* : Nov 15 S1470-2045(12)70477-1
3. Bourgeois H, Soulié P, Augereau P et al (2012) ALOPREV: First scalp cooling cap trial for prevention of Persistent Significant Alopecia for early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium: December 4-8, A416.*
4. Bourgeois H, Solal-Celigny P, Dupuis O et al (2012) Etude PRONOPALL : Evaluation d'un pronostic clinique à 2 mois chez des patients atteints d'un cancer colorectal. *JFHOD, Paris, 15-18 Mars*
5. Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. (2004) Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: Results from Intergroup Trial N9741. *Cancer* 101:2170-2176
6. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* Nov 1;28 (31):4697-705
7. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, et al. (2008) Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: Combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26:1443-1451
8. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. (2006) Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24:4085-4091
9. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. (2004) A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30
10. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A et al (2012) Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet: Nov 21.* pii: S0140-6736(12)61900-X
11. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. (2008) Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal

cancer: Results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* doi:10.1200/JCO.2008.16.3212

12. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. (2004) Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22:1209-1214
13. Grudé F, Ramée JF, Guivarch L et al. (2012) Efficacy and safety of panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) patients: A post-EMA approval study. *Gastrointestinal Cancers Symposium: San Francisco January 19-21, 2012* A88601
14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-42
15. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, et al. (2009) Addition of Bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* Jan 10;27(2):199-205
16. Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al (2012) A randomized phase III study evaluating the continuation of bevacizumab (BV) beyond progression in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who received BV as part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by the Gruppo Oncologico Nord. 37th ESMO congress: 28 Sept- 2 Oct. LBA17.
17. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. (2011) Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* : Jun 18;377(9783):2103-14
18. Metges JP, Le Bot MA, Ramée JF et al (2012) Panerb study: which category of patients, suffering from metastatic colorectal cancer (mCRC), can benefit from panitumumab treatment after cetuximab-based regimen failure? 37th ESMO congress : 28 Sept- 2 Oct. A2509
19. Metges JP, Gamelin E, Grudé F et al (2010) European relementation for cetuximab still required the EGFR positive status: Results of a French Translational Study OMIT of 329 patients to define if this criteria is relevant. 35th ESMO congress Milano 8-12 october
20. Mussault P, Grudé F and Bourgeois H (2011) Assessing 2-Month Clinical Survival in Patients with Solid Tumors: PRONOPALL Study Results. *MASCC* : June 24th, Athens
21. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras K et al. (2012) XELIRI_Bevacizumab vers FOLFIRI-Bevacizumab as first line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology group phase III Trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer*. 12: 271

22. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al (2010). Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* : Nov 1;28(31):4706-13
23. Ruellan AL, Bellissant E, Bourgeois H et al (soumis à la Lettre du Pharmacologue). Observatory dedicated to cancer and CRPV collaboration : first results in pharmacovigilance of innovative cancer drugs
24. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26:2013-2019
25. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* : 343 : 905-14
26. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. (2001) A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345:1091-1097
27. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. (2006) OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol* 24:394-400
28. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al (2012) Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* : Oct 1;30(28):3499-506
29. Van Cutsem E; F. Rivera F; S. Berry S et al. (2009) Safety and Efficacy of First-line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study. *Annals of Oncology* : 20(11):1842-7