

Impact des comorbidités cardiovasculaires sur l'effectivité et la sécurité du bévacizumab chez les sujets âgés ayant un cancer colorectal métastatique

Amandine Gouverneur¹, Clélia Favary², Jérémy Jové², Magali Rouyer², Emmanuelle Bignon², Achille Tchalla³, Elena Paillaud⁴, Thomas Aparicio⁵, Pernelle Noize¹

1 Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219 ; CHU de Bordeaux, Service de pharmacologie médicale

2 Univ. Bordeaux, Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC-P1401

3 Univ. Limoges, IFR OMEGA HEALTH ; CHU de Limoges, Service de médecine gériatrique

4 Univ. Paris, Paris Cancer Institute CARPEM ; HEGP, APHP, Service de gériatrie

5 Univ. Paris ; Hôpital Saint-Louis, APHP, Service de gastro-entérologie

Financement et conflits d'intérêt

Etude financée dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie (PHRC-K) 2018

- Soutien financier INCa-DGOS_11409

Déclarations de conflits d'intérêt (membres du conseil scientifique)

- Pr E. Paillaud : conseil pour GSK, MSD, Pfizer, Sandoz
- Pr T. Aparicio : conférences pour Amgen, Pierre Fabre, Servier et conseil pour Sirtec, Pierre Fabre, MSD

Justification et objectif

Cancer colorectal métastatique (CCRm) et sujet âgé

- Âge médian au diagnostic : 73 ans
- Comorbidités cardiovasculaires (CV) fréquentes
- Sous-représentation des sujets âgés et/ou présentant des comorbidités dans les essais cliniques

Bévacizumab parmi les médicaments recommandés en 1^{ère} ligne

- Inhibiteur de l'angiogenèse tumorale
- Précautions d'emploi en cas de comorbidités CV
 - Questionnement vis-à-vis du rapport bénéfice/risque en pratique clinique

Objectif

- Evaluer l'impact des comorbidités CV sur la survie globale et la sécurité CV chez des patients âgés traités par bévacizumab en première ligne pour CCRm

Méthode (1/2)

Étude de cohorte à partir du Système National des Données de Santé (SNDS)

- Diagnostic incident de CCRm entre le 01/01/2009 et le 31/12/2015
 - CCR (algorithme validé) : codes CIM-10 C18-C20 dans diagnostics d'hospitalisation ou ALD et codes d'actes médico-chirurgicaux spécifiques
 - Métastases : codes CIM-10 C77-C79 dans diagnostics d'hospitalisation
 - Date d'inclusion = 1^{ère} date de CCRm au cours de la période sans historique identifié au cours des 2 ans précédents
- Âge \geq 65 ans à l'inclusion
- Traitement incident par bévacizumab dans les 4 mois suivant l'inclusion

Méthode (2/2)

Stratification selon l'existence ou non ≥ 1 comorbidité CV à l'inclusion

- Insuffisance cardiaque, hypertension, infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire, thrombose veineuse ou artérielle
- Identifiées dans les 2 ans précédant l'inclusion
 - Algorithmes existants (diagnostics d'hospitalisation ou d'ALD, actes médicaux ou médicaments spécifiques)
- Analyses excluant l'hypertension

Événements d'intérêt à 36 mois de suivi

- Décès toutes causes confondues
- Survenue des mêmes événements CV
 - Survenue d'un événement pas déjà identifié à l'inclusion ou aggravation / récurrence d'un événement déjà identifié à l'inclusion

Analyses

Probabilité de survie à 36 mois selon l'existence ou non comorbidités CV à l'inclusion

- Méthode de Kaplan-Meier et test du log-rank

Impact des comorbidités CV à l'inclusion sur le risque de décès à 36 mois

- Modèle de Cox multivarié* avec variables dépendantes du temps

Incidence cumulée des événements CV à 36 mois selon l'existence ou non comorbidités CV à l'inclusion

- Méthode de Fine & Gray (événement compétitif : décès) et test de Gray

Impact des comorbidités CV à l'inclusion sur le risque d'événements CV à 36 mois

- Modèle de Fine & Gray multivarié* avec variables dépendantes du temps (événement compétitif : décès)

*Variables à l'inclusion : âge, sexe, index de défavorisation sociale, comorbidités / médicaments CV et non CV, dépendance aux ADL, chirurgie et radiothérapie / Variables dépendantes du temps : chirurgie, radiothérapie, durée du traitement par bévacicumab, médicaments anticancéreux administrés après le bévacicumab

Population d'étude

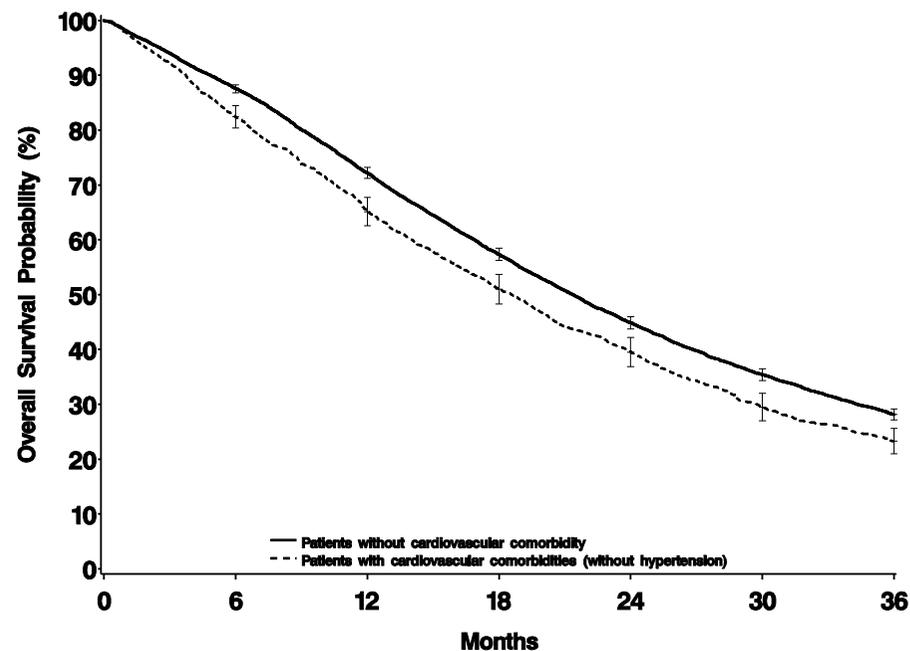
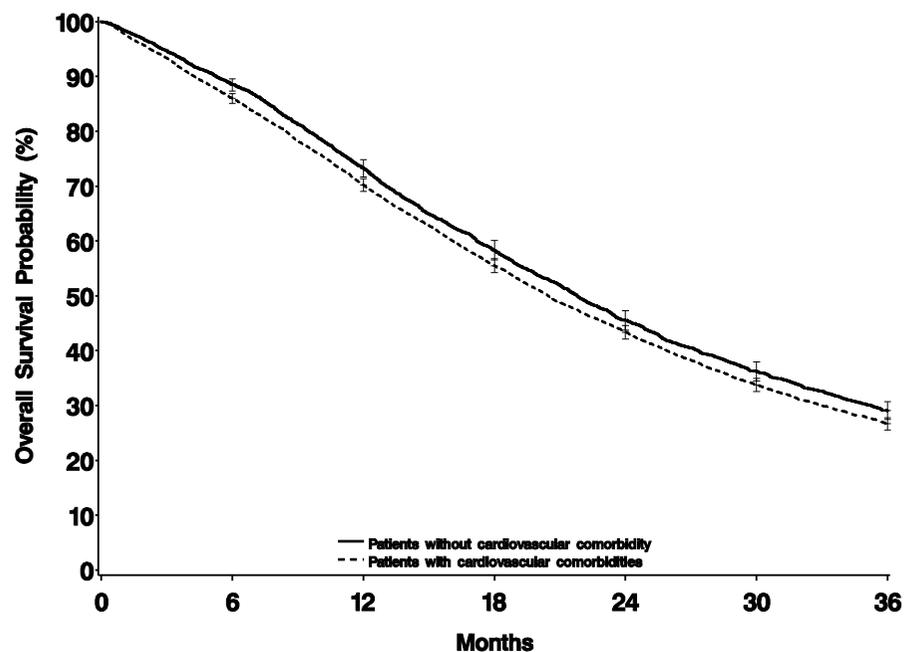
9222 sujets inclus
56,4 % d'hommes
âge médian : 73 ans [IIQ 68 ; 78]

≥ 1 comorbidité CV
n = 6149 (66,7 %)

Pas de comorbidité CV
n = 3073 (33,3 %)

Hypertension 63,5 %
Insuffisance cardiaque 3,6 %
Embolie pulmonaire 1,5 %
AVC 1,3 %
Infarctus du myocarde 1,3 %
Thrombose veineuse ou artérielle 8,4 %

Probabilité de survie globale (SG) à 36 mois



≥ 1 comorbidité CV

Probabilité de SG **26,7 %** [25,5; 27,8]

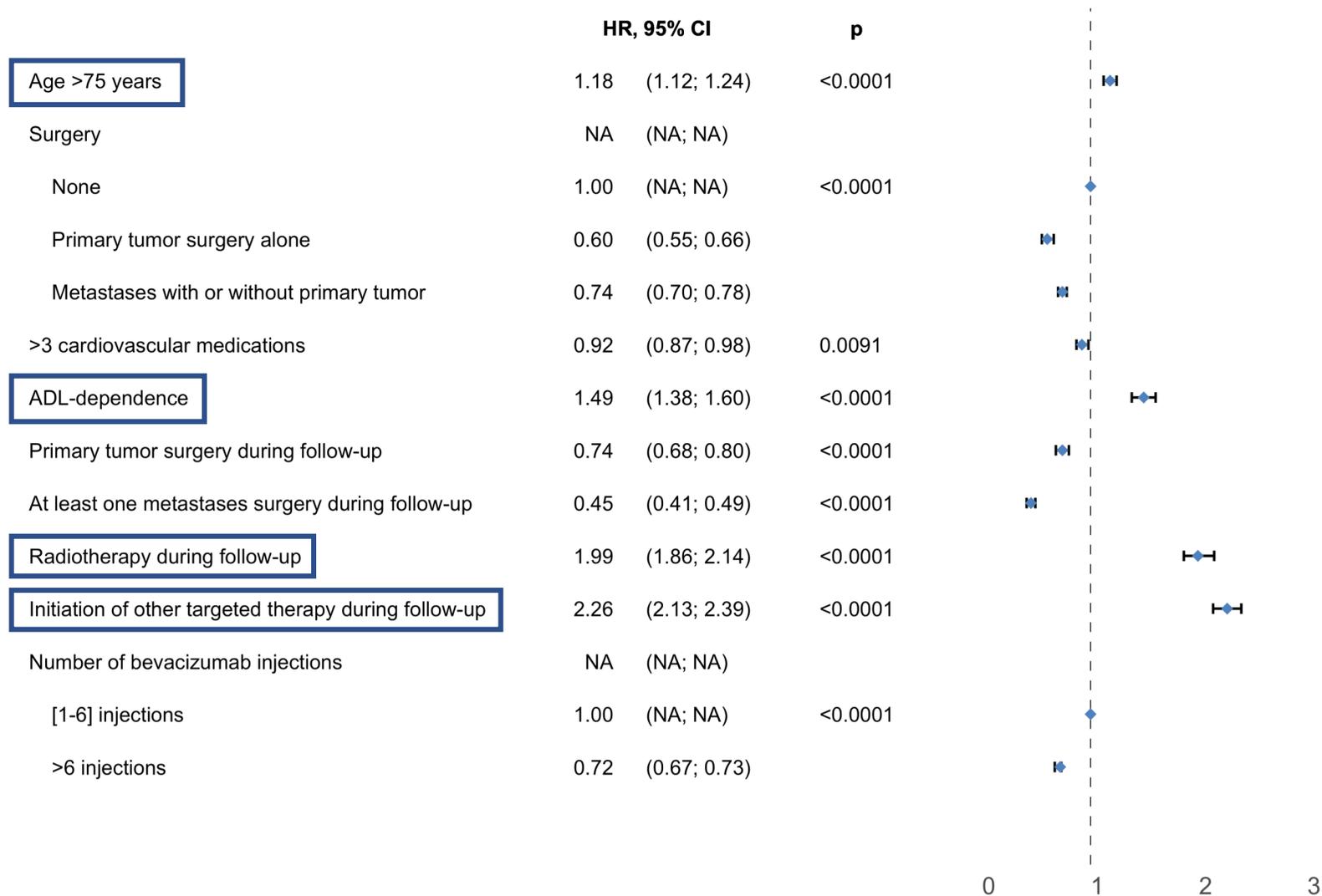
SG médiane **20,4 mois**

Pas de comorbidité CV

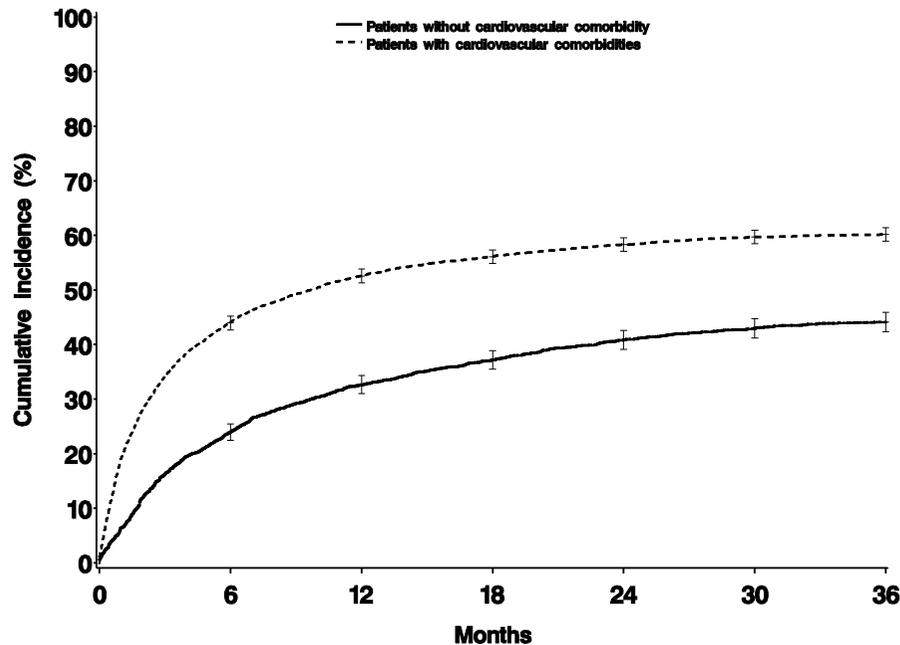
Probabilité de SG **29,1 %** [27,4; 30,7]

SG médiane **21,8 mois**

Facteurs associés au décès à 36 mois



Incidence cumulée des événements CV à 36 mois



≥ 1 comorbidité CV

Incidence cumulée **60,2 %** [58,9; 61,4]

Temps de survenue médian **9,7 mois**

Pas de comorbidité CV

Incidence cumulée **44,1 %** [42,3; 45,9]

Temps de survenue médian **NA**

1^{er} événement CV identifié

Hypertension 64,1 %

Thrombose veineuse ou artérielle 31,5 %

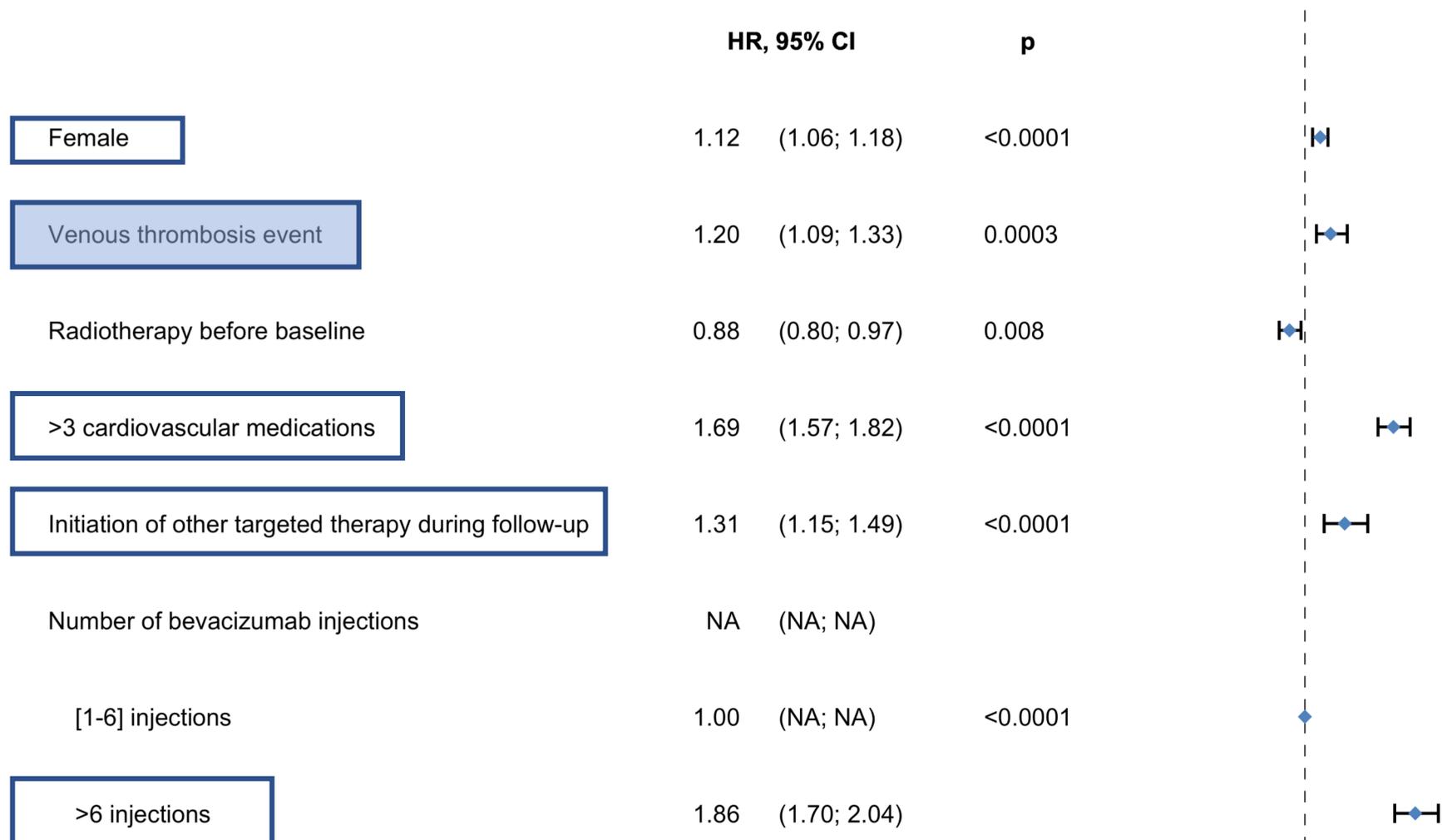
Embolie pulmonaire 7,8 %

Insuffisance cardiaque 4,4 %

AVC 2,4 %

Infarctus du myocarde 0,9 %

Facteurs associés aux événements CV à 36 mois



Discussion

Effectivité du bévacizumab

- Impact relativement faible des comorbidités CV à l'inclusion
 - Au contraire de l'âge et de la dépendance
 - Importance de la prise en compte des comorbidités CV altérant potentiellement l'autonomie (insuffisance cardiaque et AVC)
- Importance du traitement du CCRm et de la prévention des facteurs de risque CV

Sécurité CV du bévacizumab

- Impact important des comorbidités CV à l'inclusion
 - Importance de la durée de traitement par bévacizumab (voire d'autres inhibiteurs de l'angiogenèse)
- Limite de ne pas pouvoir « dater » les comorbidités CV / début du traitement par bévacizumab

Conclusion

En cas de bénéfice attendu du bévacizumab

- Traitement possible des sujets âgés présentant des comorbidités CV « contrôlées » à l'inclusion
- Nécessité d'une surveillance CV rapprochée
- Attention aux comorbidités CV à l'inclusion à potentiel impact sur l'autonomie

Merci pour votre attention