

Evaluation du cabazitaxel en vie réelle chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (mCRPC) : Utilisation, efficacité, tolérance et qualité de vie dans les cohortes FUJI



M. Rouyer¹, A. Fourrier-Réglat¹, F. Tubach², S. Oudard³, K. Fizazi⁴, F. Joly⁵, S. Lamarque¹,
E. Guiard¹, A. Balestra¹, C. Lacueille¹, J. Jové¹, C. Droz-Perroteau¹, N. Moore¹

¹Bordeaux Pharmacoeconomics Epidemiology, INSERM CIC1401, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France, ²Département Biostatistique, Santé Publique et Information Médicale, Univ. Sorbonne, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, INSERM, UMR 1123, CIC-P 1421, Paris, France,

³Service d'oncologie médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France,

⁴Service d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France,

⁵Service d'oncologie médicale, Centre François Baclesse, CHU Côte de Nacre, Univ. UniCaen, Caen, France

université
de BORDEAUX



Inserm



10^{ème} Colloque Données de Santé en vie réelle – 7 juin 2018, Paris – France

Déclaration de lien d'intérêt : Etude FUJI (EU PAS register : ENCEPP/SDPP/10391) réalisée à la demande des Autorités de Santé par la Plateforme Bordeaux Pharmacoeconomics Epidemiology, et supervisée par un Comité scientifique constitué d'Experts indépendants. Un financement inconditionnel de Sanofi-Aventis a permis la réalisation de cette étude

Contexte – Cancer de la prostate

- **Cancer de la prostate en France** (Source INCa)
 - 1^{er} rang des cancers chez l'homme
 - 48 427 nouveaux cas en 2013 en France métropolitaine
 - évolution lente
 - Survie nette à 10 ans standardisée sur l'âge : 80 %
 - Développement inéluctable de la résistance et/ou de métastases
- **Traitement en fonction de l'étendue du cancer**
 - Chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie...
 - Depuis 2011, arrivée de nouvelles thérapies
 - Hormonothérapie : acétate d'abiratéron (AMM 2011), enzalutamide (AMM 2013)
 - Chimiothérapie : **cabazitaxel (AMM 2011)**
- **Mauvais pronostic des cancers résistants et métastatiques :**
 - Cabazitaxel vs. mitoxantrone (TROPIC) : médiane survie 15,1 vs. 12,7 mois
- **En 2013, demande Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)**
 - « **Evaluer en vie réelle la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel en tenant compte du traitement antérieur réalisé** »

Objectifs

- **Objectif principal**
 - Evaluer la **survie globale à 18 mois**
- **Objectifs secondaires**
 - Décrire les **caractéristiques des patients**
 - Décrire les **conditions d'utilisation**
 - Evaluer le **profil de tolérance**
 - Evaluer la **qualité de vie et la douleur**

Méthode

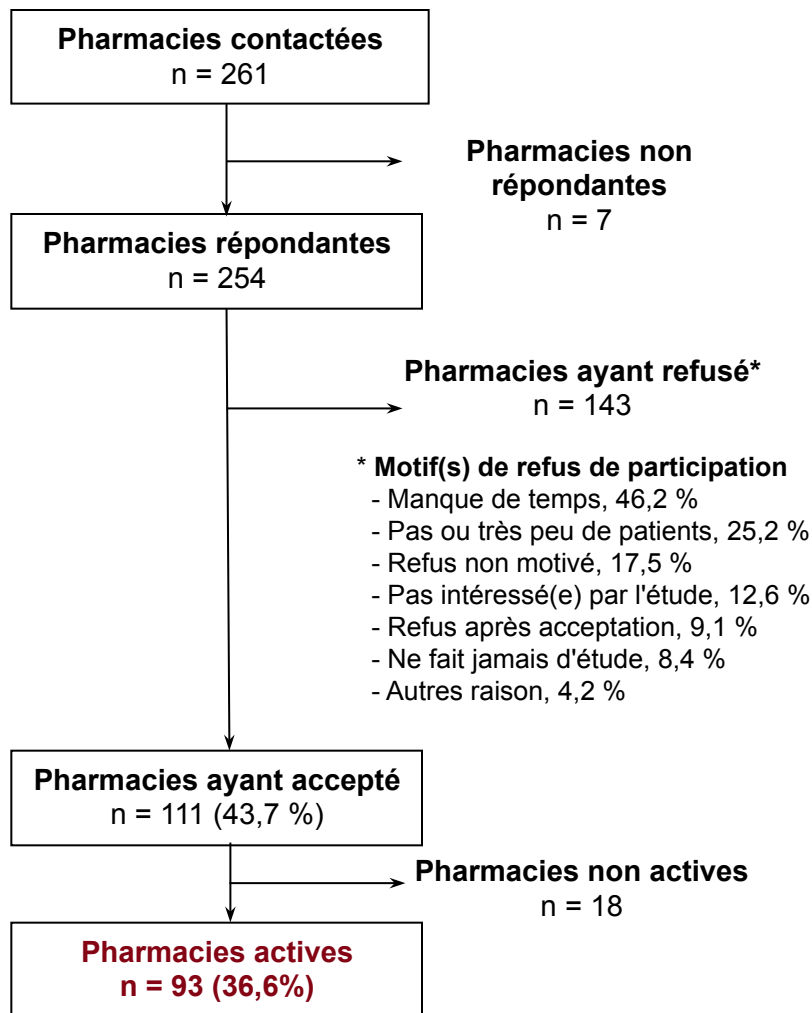
- **Schéma d'étude :**
2 cohortes multicentriques et nationales
- **Cohorte Principale**
 - Identification rétrospective des patients à partir des délivrances nominatives de cabazitaxel par les pharmacies hospitalières
 - Période d'inclusion = septembre 2013 - août 2015
 - Information et inclusion des patients par les médecins
 - 18 mois de suivi
 - 400 sujets attendus
- **Cohorte Qualité de vie**
 - Information et inclusion prospective des patients par les médecins
 - Période d'inclusion = mars 2016 - mars 2017
 - 6 mois de suivi
 - 60 sujets attendus

Méthode

- **Critère d'évaluation principal**
 - **Survie globale à 18 mois** (*méthode de Kaplan-Meier*)
 - Facteurs associés au décès - analyse multivariée (*modèle de Cox*)
- **Critères d'évaluation secondaires**
 - **Evénements indésirables**
 - Détectés selon données disponibles dans dossiers médicaux
 - Codage MedDRA
 - Sévérité selon critère spécifique cancérologie NCI-CTCAE v4.0
 - **Qualité de vie et Douleur**
 - Auto-questionnaires patients standardisés et spécifiques
 - FACT-P pour Qualité de vie
 - BPI-SF pour Douleur
 - Analyse des données : brutes et après imputation multiple des données manquantes (*méthode Monte Carlo Markov Chain*)

Recrutement pharmacies

• Processus de recrutement



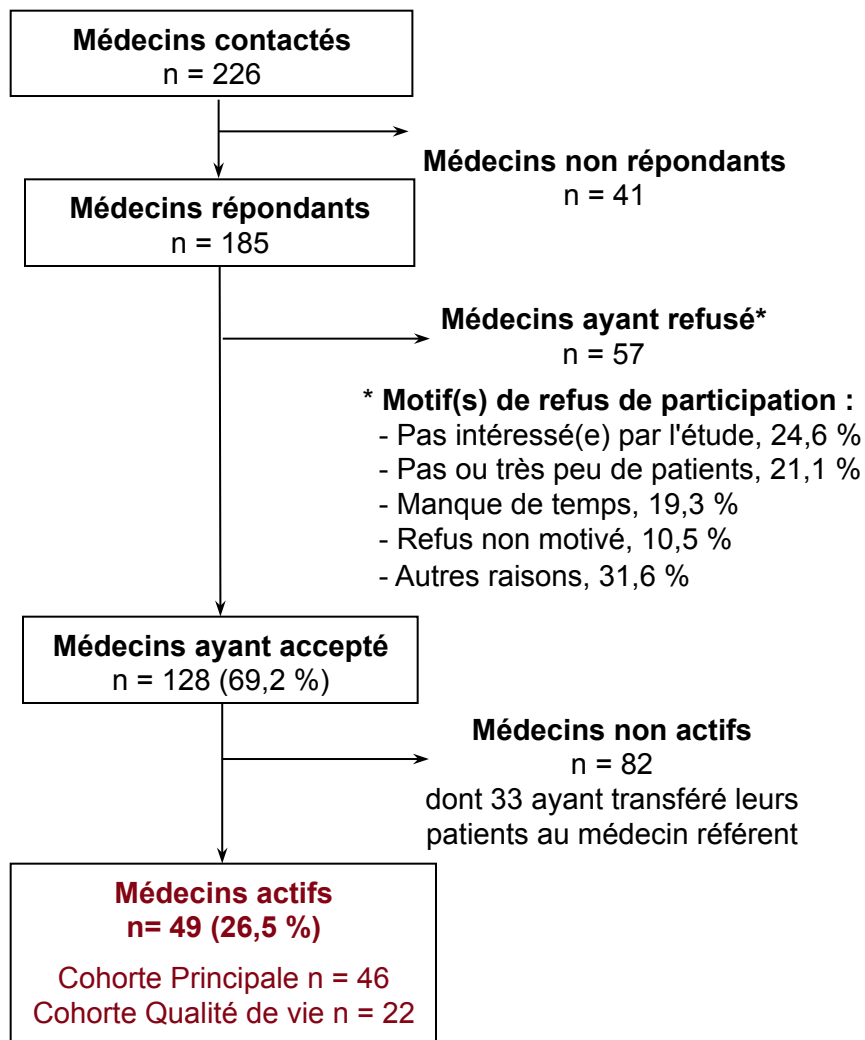
• Comparaison pharmacies actives / contactées

➤ Même profil, avec légère sur-représentation de la région Nouvelle Aquitaine

	Pharmacies actives n = 93	Pharmacies contactées n = 261
Région d'exercice, %		
Nouvelle Aquitaine	17,2	9,6
Bretagne	5,4	5,4
Pays de la Loire	1,1	2,7
Normandie	3,2	5,4
Ile-de-France	11,8	16,9
Hauts-de-France	14,0	10,7
Grand Est	4,3	6,9
Bourgogne Franche-Comté	4,3	5,0
Centre - Val de Loire	5,4	5,7
Auvergne Rhône-Alpes	17,2	14,6
Occitanie	6,5	8,0
Provence-Alpes-Côte-D'azur	9,7	8,4
Corse	0,0	0,8
Taille du centre, %		
Potentiel ≤5 patients	28,0	36,4
Potentiel de 6 à 19 patients	53,8	46,7
Potentiel ≥20 patients	18,3	16,9
Nature de l'établissement, %		
PRIVE	46,2	48,3
CHG	38,7	31,4
CHU	11,8	12,3
CLCC	3,2	8,0

Recrutement médecins

• Processus de recrutement



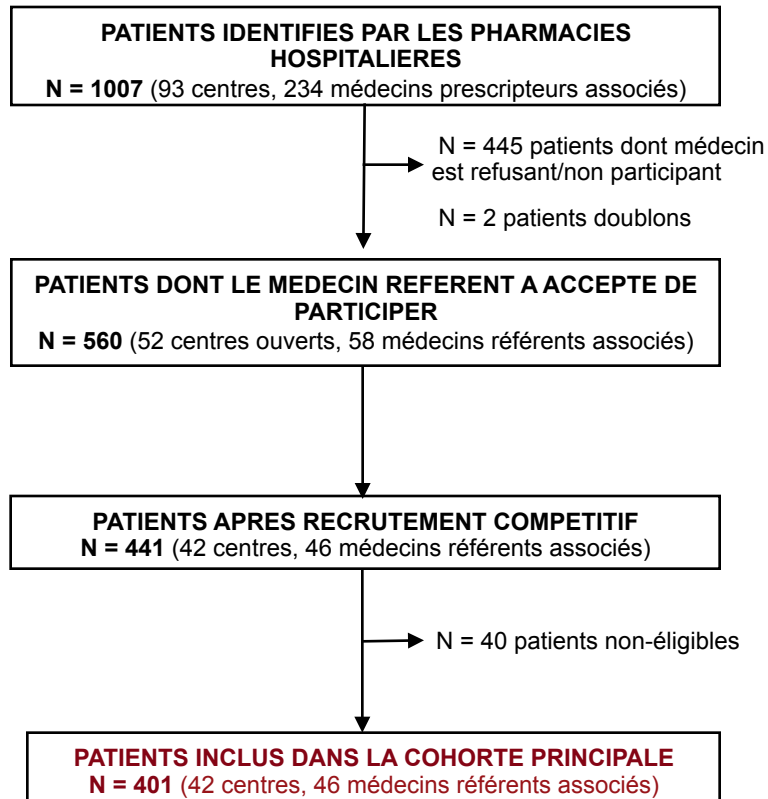
• Comparaison médecins actifs cohorte principale / contactés

➤ Répartition géographique similaire, avec sous-représentation CHU/CLCC

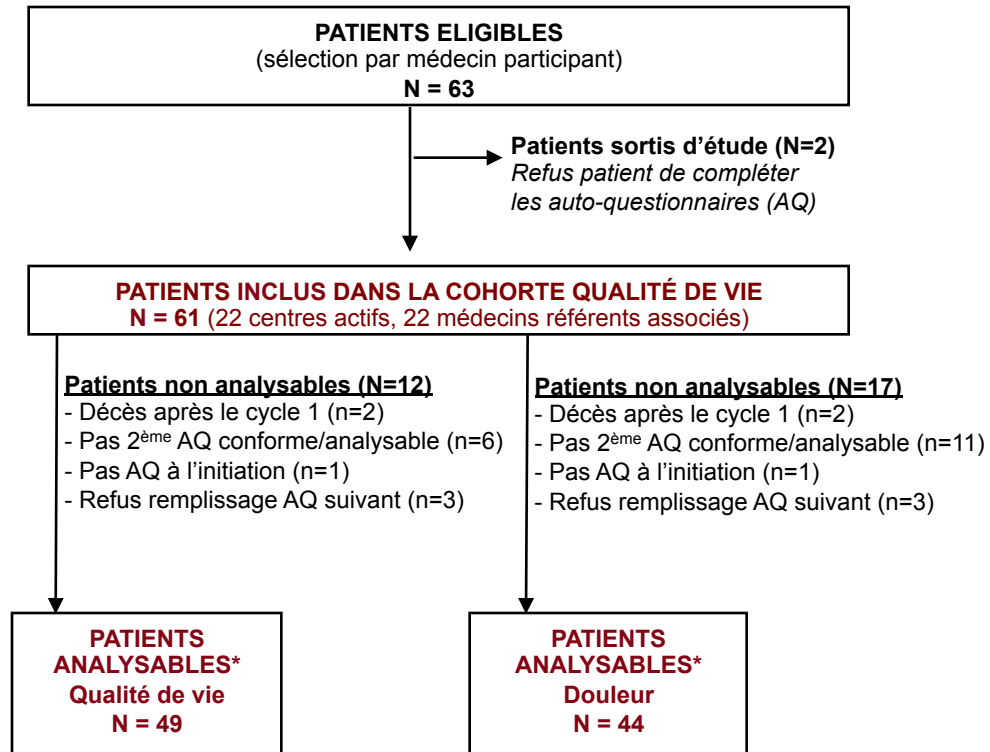
	Médecins actifs n = 46	Médecins contactés n = 226
Région d'exercice, %		
Nouvelle Aquitaine	26,1	23,0
Bretagne	6,5	4,9
Pays de la Loire	2,2	0,9
Normandie	0,0	3,1
Ile-de-France	8,7	11,5
Hauts-de-France	15,2	11,1
Grand Est	6,5	5,8
Bourgogne Franche-Comté	4,3	4,4
Centre - Val de Loire	2,2	5,8
Auvergne Rhône-Alpes	13,0	12,8
Occitanie	4,3	5,8
Provence-Alpes-Côte-D'azur	10,9	11,1
Nature de l'établissement, %		
PRIVE	60,9	47,8
CHG	34,8	33,2
CHU	2,2	15,0
CLCC	2,2	4,0

Populations étudiées

• Cohorte Principale



• Cohorte Qualité de vie



*Patient analysable :
AQ initial analysable (score FACT-P ou Pain Severity calculable) et au moins un 2^{ème} AQ analysable

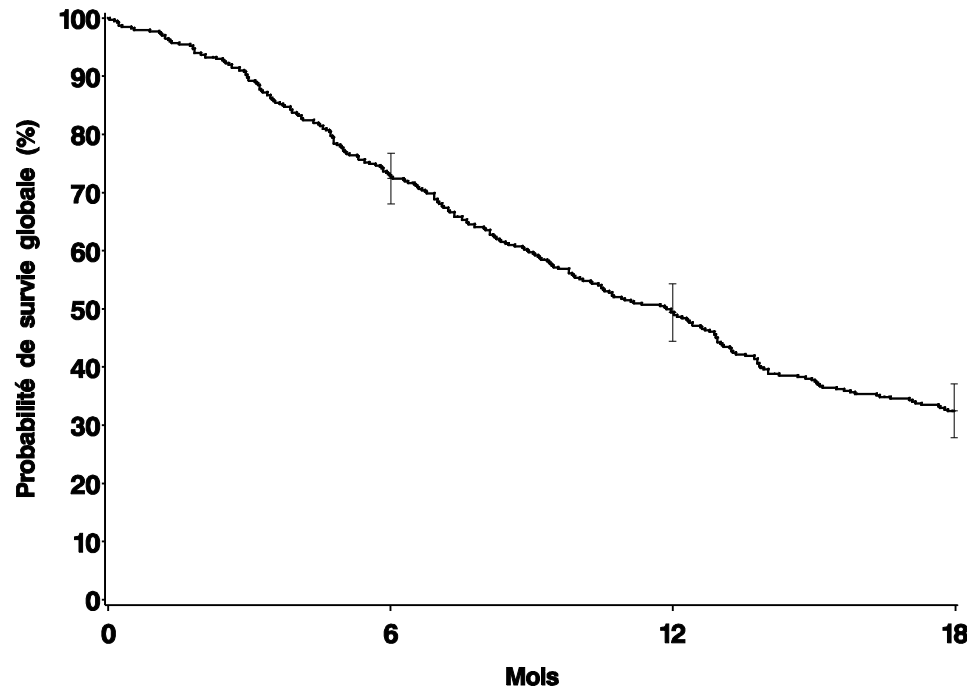
Principales caractéristiques des patients

	Cohorte Principale n = 401	Cohorte Qualité de vie n = 61
Caractéristiques à l'initiation du cabazitaxel		
Age médian, années	70,0	72,0
Ancienneté médiane du cancer primitif, années	5,5	6,8
Métastases viscérales, %	19,7	19,7
> 5 métastases osseuses, %	67,1	78,7
Valeur médiane de la PSA, ng/ml	112,5	109,5
Polymédication > 5 médicaments (hors anti-cancéreux), %	20,7	26,2
Indice de performance ECOG, %		
<i>Non renseigné</i>	59,0	47,5
0-1	25,3	37,7
≥ 2	15,8	14,8
Nombre de traitements anti-cancéreux* antérieurs, %		
1 traitement	18,0	24,6
≥ 2 traitements	82,0	75,4
≥ 1 séquence de traitement par docetaxel, %	100,0	98,4
≥ 1 séquence de traitement par acétate d'abiraterone, %	76,6	60,7
≥ 1 séquence de traitement par enzalutamide, %	33,4	60,7
Utilisation du cabazitaxel		
Posologie initiale du cabazitaxel à 25mg/m ² , %	50,5	47,5
Durée médiane de traitement par cabazitaxel, mois	3,4	3,4
Arrêt définitif du cabazitaxel**, %	95,0	63,9
Principales raison(s) de l'arrêt définitif ***, %		
<i>Progression ou décès relié à la maladie</i>	83,2	89,7
<i>Evènements indésirables</i>	15,2	25,6

* en dehors des hormonothérapies de 1^{ère} génération, au stade du mCRPC ; ** A 18 mois de suivi pour la cohorte principale et à 6 mois de suivi pour la cohorte Qualité de vie ; *** Chez les patients ayant arrêté définitivement le cabazitaxel

Survie globale (SG) à 18 mois de suivi

Cohorte principale, n = 401



Probabilité SG 18 mois = 32,4 % (IC 95% [27,8; 37,1])

Médiane SG = 11,9 mois [10,1; 12,9]

Facteurs associés au décès

Variables testées en analyse univariée : âge (< ou ≥ 75 ans), score Gleason (≤ ou >7), ancienneté cancer (< ou ≥ 10 ans), PSA (< ou ≥ 135 ng/ml), métastases à l'initiation cabazitaxel (viscérale: oui/non, nbre lésions osseuses, type: synchrone/métachrone), nbre chimiothérapies antérieures (1, 2 ou ≥ 3), anticancéreux avec impact SG (docétaxel ± enzalutamide ou abiratéron), et polymédication (≤ ou > 5) avant cabazitaxel, temps entre dernière dose docetaxel et initiation (< ou ≥ 6 mois), temps de progression vis-à-vis docétaxel (en cours, < ou ≥ 3 mois après dernière dose), consommation antalgiques (palier I, II, III), EI grade ≥3 durant cabazitaxel (oui/non), report et réduction de dose du cabazitaxel (oui/non)

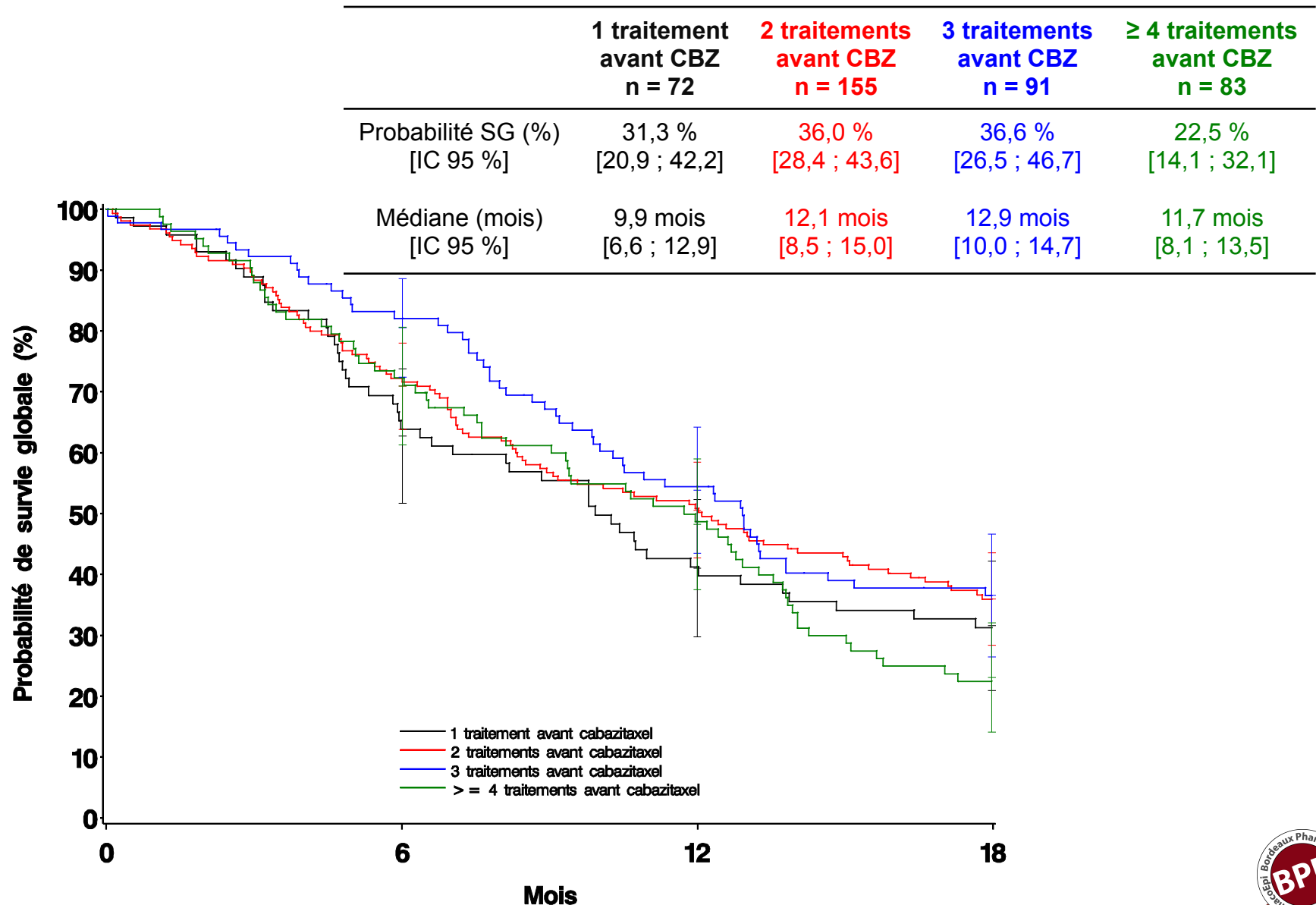
Modèle final en analyse multivariée (variables associées à un seuil ≤ 5%) :

	212 décès vs 113 vivants HR [IC à 95%]		p
≥ 1 EI grade ≥ 3 durant cabazitaxel	2,05	[1,53 – 2,73]	<0,0001
Métastases viscérales	1,98	[1,40 – 2,80]	0,0001
Polymédication > 5 médicaments (hors anti-cancéreux)	1,74	[1,23 – 2,45]	0,0016
> 5 métastases osseuses à initiation du cabazitaxel	1,74	[1,20 – 2,53]	0,0038
Progression après Docetaxel			
≥ 6 mois après dernière dose docétaxel	0,71	[0,52 – 0,97]	0,0325
< 3 mois	1,51	[1,07 – 2,14]	0,0198
Durant docétaxel	1,69	[1,13 – 2,53]	0,0198
≥ 3 traitements avec impact SG (docétaxel, abiraterone, enzalutamide) avant cabazitaxel	1,39	[1,00 – 1,92]	0,0488
PSA ≥ 135 ng/ml à initiation du cabazitaxel	1,36	[1,01 – 1,82]	0,0404
Ancienneté du cancer primitif ≥ 10 ans à initiation du cabazitaxel	0,66	[0,46 – 0,96]	0,0297

Résultats ajustés sur la variable « consommation d'antalgiques au cours du temps » (variable non significative mais facteur de confusion avec la variable « polymédication »), et sur la variable « âge » (forcée dans le modèle)

Survie globale à 18 mois de suivi

Selon le nombre de traitements avant cabazitaxel (CBZ)



Evénements indésirables

Nature événements indésirables (EI)	Cohorte Principale n = 401		Cohorte Qualité de vie n = 61	
	Tous grades*	Grade* ≥ 3	Tous grades*	Grade* ≥ 3
≥ 1 EI, %	99,0	55,4	100,0	45,9
≥ 1 EI hématologique, %	92,5	39,9	93,4	31,1
Anémie	90,5	26,9	91,8	21,3
Thrombopénie	28,9	5,2	32,8	4,9
Neutropénie	26,9	15,0	27,9	13,1
Leucopénie	24,9	9,5	36,1	8,2
Neutropénie fébrile	8,0	8,0	3,3	3,3
Troubles généraux, %	82,5	4,2	75,4	4,9
Fatigue et asthénie	69,6	3,2	62,3	3,3
Affections gastro-intestinales, %	68,3	4,2	63,9	-
Diarrhée	39,9	2,5	27,9	-
Nausées	29,9	1,0	32,8	-
Vomissement	19,7	1,2	18,0	-
Affections rein et voies urinaires, %	37,9	9,2	27,9	4,9
Hématurie	20,2	1,5	16,4	-
Insuffisance rénale	7,5	7,2	4,9	4,9
Rétention urinaire	6,0	0,5	-	-
Infections et infestations, %	30,9	5,0	23,0	4,9
Septicémie et choc septique	5,0	5,0	4,9	4,9

* Grade NCI-CTCAE : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Qualité de vie & douleur – 6 mois suivi

- Qualité de vie (FACT-P)**

	Patients analysables Qualité vie (données brutes) n = 49	Patients analysables Qualité vie (données imputées) n = 56
Détérioration (variation absolue ≤ -10), %	36,7	37,5
Maintien (seuil à 10 points), %	34,7	28,6
Amélioration (variation absolue $\geq +10$), %	36,7	41,1

- Douleur (BPI-SF)**

	Patients analysables Douleur (données brutes) n = 44	Patients analysables Douleur (données imputées) n = 56
Détérioration (≥ 1 augmentation palier douleur), %	20,5	25,0
Maintien palier douleur, %	52,3	50,0
Amélioration (≥ 1 diminution palier douleur), %	27,3	25,0

Discussion et Conclusion

- Données vraie vie / Données essai clinique (FUJI vs. TROPIC)
 - Médiane survie globale inférieure : 11,9 vs. 15,1 mois
 - Seuls 2 patients FUJI répondaient aux critères d'inclusion TROPIC
 - TROPIC :
 - Indice de performance (score ECOG 0 ou 1)
 - Fonctions hématologique, hépatique, rénale ou cardiaque non perturbées
 - Une seule ligne de traitement antérieure (docétaxel)
 - FUJI :
 - Pas de critère d'inclusion sur indice de performance
 - Patients plus âgés ≥ 75 ans : 33,4 % vs. 18 %
 - Cabazitaxel utilisé en 3 ou 4^{ème} ligne dans FUJI : 82 % vs. 0 %
- ➡ Evolution prise en charge du cancer prostate depuis TROPIC
 - Profil de tolérance similaire, grade EI ≥ 3 : 55,4 % vs. 57,4 %
- Amélioration/stabilité de la Qualité de vie et Douleur
 - Pour plus de 2 patients sur 3 dans FUJI
 - Résultats proches dans littérature (acétate d'abiratéron ou enzalutamide)



Merci pour votre attention



Bordeaux PharmacoeEpi - <http://www.pharmacoeEpi.eu>
Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 – Fax +33 (0)5 57 57 47 40