



Evaluation post-commercialisation des médicaments en oncogériatrie : application au traitement du cancer colorectal métastatique

Amandine Andrée Denise Suzanne Gouverneur

► To cite this version:

Amandine Andrée Denise Suzanne Gouverneur. Evaluation post-commercialisation des médicaments en oncogériatrie : application au traitement du cancer colorectal métastatique. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0887 . tel-02145206

HAL Id: tel-02145206

<https://theses.hal.science/tel-02145206>

Submitted on 2 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

École Doctorale, Sociétés, Politique, Santé Publique

Pharmacologie, option Pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance

Par Amandine GOUVERNEUR

**Evaluation post-commercialisation des médicaments en
oncogériatrie : application au traitement du cancer
colorectal métastatique**

Sous la direction de : Pernelle NOIZE

Soutenue le 18 décembre 2017

Membres du jury :

M. APARICIO, Thomas
Mme. PAILLAUD, Elena
Mme. SOMMET, Agnès
Mme. MATHOULIN-PÉLISSIER, Simone
M. SOUBEYRAN, Pierre
Mme. NOIZE, Pernelle

Professeur, Université de Paris Diderot
Professeur, Université de Paris-Est Créteil
Docteur, Université de Toulouse
Professeur, Université de Bordeaux
Professeur, Université de Bordeaux
Docteur, Université de Bordeaux

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Thomas Aparicio

Madame le Professeur Elena Paillaud

Madame le Docteur Agnès Sommet

Madame le Professeur Simone Mathoulin-Pélissier

Monsieur le Docteur Pierre Soubeyran

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Pernelle Noize

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, pour tes précieux enseignements et pour le temps que tu m'as accordé.

Au service de Pharmacologie de Bordeaux

Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos enseignements, votre bonne humeur et tous ces bons moments passés ensemble.

A ma famille et mes amis

RÉSUMÉ

Titre : Evaluation post-commercialisation des médicaments en oncogériatrie : application au traitement du cancer colorectal métastatique

Résumé : En France, en 2012, les sujets âgés d'au moins 65 ans représentaient 71 % de l'incidence du Cancer ColoRectal (CCR). Depuis 2005, des thérapies ciblées ont été autorisées dans le CCR métastatique (CCRM) et sont recommandées en 1^{ère} ligne en association à une chimiothérapie. Face à un manque d'évaluation de ces médicaments chez le sujet âgé, l'objectif de ce travail était l'étude, en situation réelle de soins, de l'utilisation, des bénéfices et de la sécurité d'emploi des médicaments anticancéreux, dont les thérapies ciblées, chez le sujet âgé et/ou fragile atteint de CCRM.

Une revue systématique de la littérature a confirmé la faible inclusion des sujets âgés et fragiles dans les essais cliniques évaluant les thérapies ciblées dans le CCRM. D'après une étude sur des données mondiales de pharmacovigilance et la réunion de deux cohortes de terrain de patients traités par thérapies ciblées, nous avons montré que leur effectivité et sécurité d'emploi chez le sujet âgé étaient équivalentes à celles du sujet plus jeune. Dans la cohorte, la fragilité vis-à-vis des effets indésirables graves et du décès était liée aux caractéristiques du CCRM. Enfin, d'après une étude de terrain pilote et une cohorte dans les données de l'Assurance Maladie française, nous avons montré que, chez le sujet âgé, le traitement par médicaments anticancéreux, dont les thérapies ciblées, n'était pas optimal et encore très lié à l'âge des patients.

Le rapport bénéfices/risques des thérapies ciblées semble donc positif dans la population âgée atteinte de CCRM actuellement traitée. Cependant, la population âgée traitée ne semble pas encore totalement correspondre à celle qui pourrait bénéficier du traitement.

Mots clefs : Cancer colorectal métastatique ; Médicaments anticancéreux ; Sujet âgés ; Pharmaco-épidémiologie ; Pharmacovigilance

Intitulé et adresse du laboratoire d'accueil

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations ».

Université de Bordeaux

Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, quatrième tranche, troisième étage. Case 121

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex, France

ABSTRACT

Title: Post-marketing evaluation of medications in oncogeriatrics: application to the treatment of metastatic colorectal cancer

Abstract: In France, in 2012, patients aged at least 65 years accounted for 71% of the incidence of ColoRectal Cancer (CCR). Since 2005, targeted therapies have been authorized in metastatic CRC (mCRC) and are recommended in first-line in combination with conventional chemotherapy. Given this lack of evaluation of these drugs in the elderly, the objective of this work was the study, in real-life setting, of the use, the benefits and the safety of anticancer drugs, including targeted therapies in elderly and/or frail mCRC patients.

A systematic review of the literature confirmed the low inclusion of elderly and frail patients in clinical trials evaluating targeted therapies in the mCRC. According to a study on international pharmacovigilance data and the pooling of two field cohorts of patients treated by targeted therapies, we showed that their effectiveness and safety in the elderly were equivalent to those of the younger. In the cohort, frailty regarding serious adverse events and death was related to the characteristics of the mCRC. Finally, according to a pilot field study and a cohort in the French health insurance data, we have shown that, in the elderly, the treatment with anticancer drugs, including targeted therapies, was not optimal and still very related to the age of the patients.

The benefit/risk ratio of targeted therapies therefore seems positive in the elderly population with mCRC currently treated. However, the elderly population treated does not seem to be fully matching with those who would benefit from treatment.

Key words: Metastatic colorectal cancer; Anticancer medications; Elderly; Pharmacoepidemiology; Pharmacovigilance

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide RiboNucléique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCR	Cancer ColoRectal
CCRm	Cancer ColoRectal métastatique
CGA	<i>Comprehensive Geriatric Assessment</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies 10 ^{ème} révision
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
DAS	Diagnostics Associés Significatifs
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EGB	Échantillon Généraliste de Bénéficiaires
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FOLFIRI	5-fluorouracile, acide folinique et irinotécan
FOLFOX	5-fluorouracile, acide folinique et oxaliplatine
FOLFOXIRI	5-fluorouracile, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i>
INCa	Institut National du Cancer
LV5FU2	5-fluorouracile et acide folinique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRR	<i>Proportional Reporting Ratio</i>
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SIRIC BRIO	Site de Recherche Intégrée en Cancérologie Bordeaux Recherche Intégrée en Oncologie
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SoFOG	Société Francophone d'OncoGériatrie
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
XELIRI	Capécitabine et irinotécan
XELOX	Capécitabine et oxaliplatine

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colorectal entre 1975 et 2014 aux États-Unis (source Siegel <i>et al.</i>) [6]	12
Figure 2. Evolution des médicaments anticancéreux dans le traitement du CCR (source Gustavsson <i>et al.</i>) [13]	13
Figure 3. Mécanisme d'action des chimiothérapies conventionnelles dans le CCRm	14
Figure 4. Mécanisme d'action des thérapies ciblées dans le CCRm	17
Figure 5. Illustration des syndromes gériatriques (source Inouye <i>et al.</i>) [61]	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Chimiothérapies conventionnelles dans le CCRm	14
Tableau 2. Thérapies ciblées dans le CCRm.....	17
Tableau 3. Synthèse des recommandations de traitement en première ligne dans le CCRm (ESMO)	21
Tableau 4. Considérations en relation avec le traitement du patient âgé atteint de CCR (adapté de Papamichael <i>et al.</i> 2015) [80].....	26
Tableau 5. Principales études observationnelles évaluant l'utilisation, l'effectivité et/ou la sécurité d'emploi des thérapies ciblées dans le traitement de première ligne du CCRm chez les sujets âgés et/ou fragiles.....	30

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
RÉSUMÉ.....	3
ABSTRACT	4
LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX	6
TABLE DES MATIÈRES	7
1. INTRODUCTION.....	10
1.1. Contexte du cancer colorectal métastatique.....	11
1.1.1. Épidémiologie	11
1.1.2. Médicaments anticancéreux	13
1.1.2.1. Chimiothérapies conventionnelles	13
1.1.2.2. Thérapies dites « ciblées ».....	16
1.1.3. Recommandations de prise en charge	19
1.2. Problématique du traitement du sujet âgé atteint de cancer.....	21
1.2.1. Sujet âgé et cancer.....	22
1.2.2. Oncogériatrie.....	24
1.2.3. Recommandations de prise en charge : spécificités du sujet âgé	25
1.3. Évaluation post-commercialisation des médicaments	27
1.3.1. Pharmacovigilance	27
1.3.2. Pharmaco-épidémiologie.....	28
1.3.2.1. Les études de terrain.....	28
1.3.2.2. Les études sur bases de données.....	29
1.3.3. Données observationnelles disponibles sur le sujet âgé atteint de CCRm	29
1.4. Objectifs et hypothèses	31
2. ÉVALUATION DE L'INCLUSION DES SUJETS ÂGÉS ET/OU FRAGILES DANS LES ESSAIS CLINIQUES (ETUDE GALERAS)	33
2.1. Problématique.....	34
2.2. Objectif	34
2.3. Considérations méthodologiques.....	35
2.4. Article	36
2.4.1. Résumé	36
2.4.2. Article publié.....	36
2.5. Discussion des principaux résultats	67
2.6. Conclusion sur l'inclusion des sujets âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques	69

3. EFFECTIVITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DES THÉRAPIES CIBLÉES CHEZ LES SUJETS ÂGÉS ET/OU FRAGILES EN COMPARAISON AUX SUJETS JEUNES ET/OU NON FRAGILES	70
3.1. Problématique.....	71
3.2. Étude de pharmacovigilance (étude LOPEVI)	72
3.2.1. Objectif.....	72
3.2.2. Considérations méthodologiques	72
3.2.3. Article.....	73
3.2.3.1. Résumé.....	73
3.2.3.2. Article publié.....	74
3.2.4. Discussion des principaux résultats.....	93
3.3. Mise en commun des cohortes ETNA et EREBUS (étude STROMBOLI).....	94
3.3.1. Objectifs	94
3.3.2. Considérations méthodologiques	94
3.3.3. Article.....	95
3.3.3.1. Résumé.....	95
3.3.3.2. Article soumis	96
3.3.4. Discussion des principaux résultats.....	119
3.4. Conclusion sur l'effectivité et la sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les sujets âgés et/ou fragiles	120
4. DESCRIPTION, EFFECTIVITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DES DIFFÉRENTES MODALITÉS DE TRAITEMENT CHEZ LES SUJETS ÂGÉS	121
4.1. Problématique.....	122
4.2. Étude de terrain pilote (étude EPSACOM).....	123
4.2.1. Objectifs	123
4.2.2. Considérations méthodologiques	123
4.2.3. Article.....	124
4.2.3.1. Résumé.....	124
4.2.3.2. Article publié.....	125
4.2.4. Discussion des principaux résultats.....	132
4.3. Étude sur base de données (étude CALBUCO)	133
4.3.1. Objectifs	133
4.3.2. Considérations méthodologiques	133
4.3.2.1. Étude préliminaire du codage du CCRm et des comorbidités dans le PMSI (étude COLIMA).....	134
4.3.2.1.1. Résumé de l'article	134
4.3.2.1.2. Article publié.....	135
4.3.2.1.3. Discussion des principaux résultats.....	141
4.3.3. Article.....	142
4.3.3.1. Résumé.....	142
4.3.3.2. Article en cours de relecture par les coauteurs	142
4.3.4. Discussion des principaux résultats.....	161
4.4. Conclusion sur la description, l'effectivité et la sécurité d'emploi des différentes modalités de traitement chez les sujets âgés	163

5. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	164
RÉFÉRENCES	167
ANNEXES.....	177
Annexe 1. Classification des recommandations selon l'ESMO (Adapté de Van cutsem <i>et al.</i> 2016) [12].....	177
Annexe 2. Publications et communications en rapport avec la thèse	178
Annexe 3. Autres publications et communications sur le thème du cancer, de la pharmacovigilance, des revues systématiques et méta-analyses.....	180
Annexe 4. Formulaire de contact des auteurs, étude GALERAS.....	182
Annexe 5. Questionnaire d'extraction pour la revue systématique, étude GALERAS	183
Annexe 6. Correspondance entre l' <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) et le Karnofsky	196
Annexe 7. Protocole Prospero, étude GALERAS	197
Annexe 8. Autorisation de la CNIL, étude STROMBOLI	201
Annexe 9. Questionnaire de recueil dans les dossiers médicaux, étude EPSACOM.....	203
Annexe 10. Questionnaire pour les médecins généralistes, étude EPSACOM.....	212
Annexe 11. Autorisation de la CNIL, étude EPSACOM.....	215

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte du cancer colorectal métastatique

Les cancers sont dus à des altérations génétiques au niveau cellulaire. Ces cellules composent alors une tumeur constituée de populations cellulaires hétérogènes qui peuvent se soustraire au processus d'apoptose programmée et se multiplier de façon anarchique. Selon le microenvironnement présent autour de ces cellules, certaines peuvent se disséminer dans tout l'organisme grâce aux vaisseaux sanguins et lymphatiques ; elles peuvent alors coloniser de nouveaux organes : on parle de métastases, en comparaison à la localisation première, appelée tumeur primitive. Les cellules ayant colonisé ces nouveaux organes peuvent présenter des caractéristiques proches de celles de la tumeur primitive, ce qui permet de les relier à cette dernière, sans que ce soit systématique [1]. Les tumeurs sont classées selon la classification *Tumor Node Metastasis* (TNM). Cette classification se base sur le degré d'extension de la tumeur (T0 à T4), l'envahissement des ganglions lymphatiques (N0 à N3) et la présence de métastases à distance (M0 à M1). De cette classification anatomopathologique découle le stade de la maladie, allant de I (tumeur locale) à IV (localisation à distance).

Dans le cas du Cancer ColoRectal métastatique (CCRm), la tumeur primitive peut être localisée au niveau du côlon, du rectum ou de la jonction recto-sigmoïdienne. Du fait de la proximité de la tumeur primitive avec les ganglions lymphatiques, la veine porte et la veine sous-clavière, les métastases hépatiques sont les plus fréquentes suivies par les métastases pulmonaires et ganglionnaires [2]. Pour la prise en charge du CCRm, s'ajoutent aux critères TNM, le caractère infiltrant et le grade de différenciation de la tumeur [3].

1.1.1. Épidémiologie

Le cancer est l'une des principales causes de décès au niveau international et en France [4, 5]. Le Cancer ColoRectal (CCR) est le troisième plus fréquent en termes d'incidence et le quatrième en termes de décès [4, 5]. Dans les pays occidentaux, l'incidence du CCR a augmenté jusqu'aux années 90 puis la tendance s'est inversée avec une diminution depuis le milieu des années 90, y compris chez les patients de 65 ans et plus. Le taux de mortalité a chuté de 51 % entre 1976 et 2014 aux États-Unis, cette baisse étant surtout observée chez les patients de 50 ans et plus (Figure 1) [6]. Cette diminution de l'incidence peut s'expliquer par la combinaison de plusieurs facteurs, notamment une meilleure hygiène de vie et une plus grande importance apportée à la qualité de l'alimentation. La diminution de la mortalité peut elle s'expliquer par une détection de la maladie à un stade plus précoce, une amélioration de la prise en charge thérapeutique et une baisse de la mortalité opératoire [6]. En France, en 2015, 384 442 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dont 43 068 CCR (11,2 %). Le CCR occupe le troisième rang chez les hommes (après les cancers de la prostate et du poumon) et le deuxième rang chez les femmes (après le cancer du sein).

Le CCR est un cancer fréquent chez le sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 67 ans ; les patients de 75 ans et plus représentant 32,8 % des diagnostics et les patients de 85 ans et plus 11,7 % [7]. En France, en 2012, les patients atteints d'un CCR étaient légèrement plus âgés avec un âge médian au diagnostic de 71 ans chez les hommes et 75 ans chez les femmes. Les patients âgés de 65 ans et plus représentaient 71,0 % de l'incidence du CCR et les patients de 85 ans et plus 15,7 % [8].

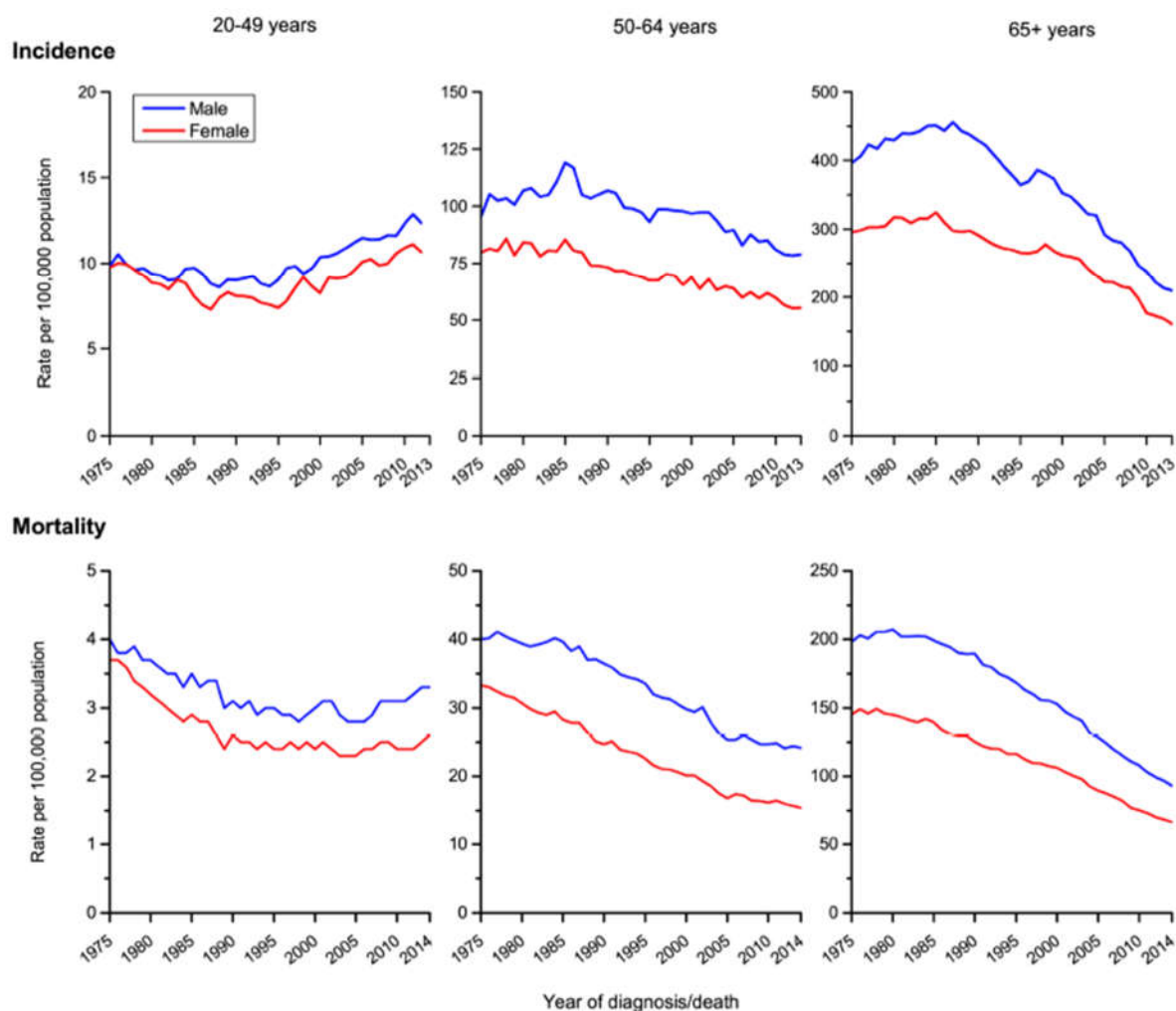


FIGURE 5. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Trends by Age and Sex, United States, 1975-2014.

Please note: Axis scales are not uniform in order to highlight trends.

Rates are age adjusted to the 2000 standard population and incidence rates are adjusted for reporting delays.

Sources: Incidence: SEER program, 2016. Mortality: NCHS, CDC, 2016.

Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colorectal entre 1975 et 2014 aux États-Unis (source Siegel *et al.*) [6]

A l'heure actuelle, il n'existe quasiment pas de données épidémiologiques spécifiques des cancers métastatiques. Si 21 % des patients atteints de CCR présentent des métastases synchrones, c'est-à-dire déjà présentes au diagnostic de la tumeur primitive, 40 % auront à terme au moins une métastase, parfois des années après la rémission de la tumeur primitive (appelées métastases métachrones) [7, 9]. Parmi les patients présentant des métastases, 70 % auront au moins une localisation hépatique [9].

Les patients âgés de 75 ans et plus représentant environ un tiers des patients au diagnostic initial de CCR (incluant les cas de CCRm synchrones), cette proportion est de fait plus élevée lors du diagnostic de métastases métachrones d'un CCR et, donc, au diagnostic d'un CCRm en général. De plus, cette proportion est en augmentation : alors que les patients de 75 ans et plus représentaient 36 % des cas de CCRm dans les années 1976-1996, ils représentent aujourd'hui 49 % des cas [10]. Les patients de 75 ans et plus présenteraient plus souvent des métastases synchrones, potentiellement à cause de l'absence de dépistage systématique après 75 ans [11]. Entre 2005 et 2011, d'après les données américaines du *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), la survie à 5 ans en cas de CCRm était

de 13,1 %, tous âges confondus, contre 70,8 % au stade régional et 90,1 % au stade local [7]. Toutefois, dans le cas d'un CCRm synchrone, on estime qu'en France, la survie à 3 ans a doublé entre les années 1976-1996 et 2005-2009 en passant de 6,0 % à 13,2 % respectivement [10].

Depuis la fin des années 90, la prise en charge du CCRm s'est nettement améliorée. Du point de vue de la chirurgie, l'amélioration des techniques a permis une diminution de la mortalité et de la morbidité post-opératoire et l'extension de ce type de prise en charge à des patients auparavant non éligibles. Du point de vue des traitements médicamenteux, la mise sur le marché de nouvelles molécules comme l'irinotécan en 1995, l'oxaliplatine en 1996 puis les thérapies ciblées au milieu des années 2000 a amélioré la survie sans progression, la survie globale et la résécabilité du cancer après traitement anticancéreux (Figure 2). Enfin, le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique en France avec l'élaboration de Plans cancer successifs. En particulier, le développement des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) a permis une prise en charge plus globale des patients avec des décisions collégiales entre les cliniciens impliqués ouvrant la voie à une médecine en partie personnalisée [12].

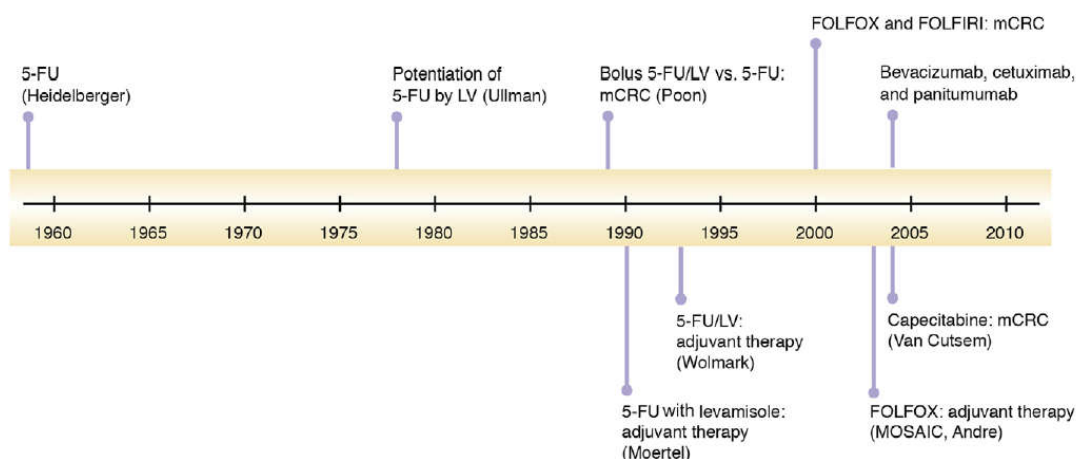


Figure 2. Evolution des médicaments anticancéreux dans le traitement du CCR (source Gustavsson *et al.*) [13]

CCR : Cancer ColoRectal ; 5-FU : 5-fluorouracil ; LV : LeucoVorin calcium ; mCRC : metastatic ColoRectal Cancer ; FOLFOX : 5-fluorouracil, leucovorin calcium, oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-fluorouracil, leucovorin calcium, irinotecan

1.1.2. Médicaments anticancéreux

1.1.2.1. Chimiothérapies conventionnelles

Les chimiothérapies conventionnelles sont appelées « cytotoxiques » ou « cytostatiques ». Elles ont pour objectif d'altérer le fonctionnement de la cellule cancéreuse selon plusieurs mécanismes : soit en provoquant des lésions métaboliques et/ou morphologiques induisant une apoptose, soit en l'empêchant de se diviser (Figure 3). Ces molécules sont donc toxiques pour les cellules cancéreuses mais également pour les cellules saines, en particulier celles dont le renouvellement est rapide (par exemple, les cellules hématopoïétiques ou du tractus digestif) ; elles sont à l'origine de nombreux effets indésirables fréquents et peu spécifiques [14].

Des résistances à ces chimiothérapies existent : elles peuvent dépendre de la taille de la tumeur (plus elle grossit, moins il y a de cellules en développement et moins les chimiothérapies conventionnelles sont efficaces) mais aussi de son développement, les tumeurs acquérant des résistances au cours de leur évolution. Pour contrer ces résistances, les chimiothérapies conventionnelles sont le plus souvent administrées en association, appelée protocole de chimiothérapie [14].

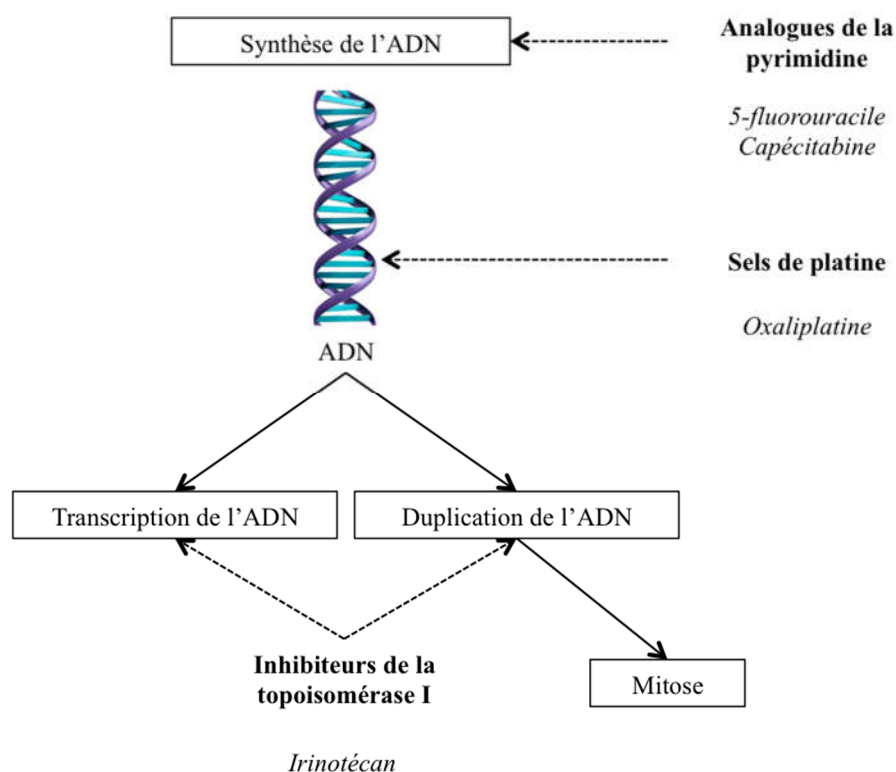


Figure 3. Mécanisme d'action des chimiothérapies conventionnelles dans le CCRm

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Quatre chimiothérapies ont une indication dans le CCRm : deux analogues de la pyrimidine (le 5-fluorouracile et la capécitabine), un sel de platine (l'oxaliplatine) et un inhibiteur de la topoisomérase I (l'irinotécan ; Tableau 1).

Tableau 1. Chimiothérapies conventionnelles dans le CCRm

Chimiothérapie	Classe	Indication	Date AMM
5-fluorouracile	Analogue de la pyrimidine	CCR et CCRm première ligne et supérieures	Années 60
Capécitabine	Analogue de la pyrimidine	CCR et CCRm première ligne et supérieures	02/02/2001
Oxaliplatine	Dérivé du platine	CCR et CCRm première ligne et supérieures	12/04/1996
Irinotécan	Inhibiteur de la topoisomérase I	CCR et CCRm première ligne et supérieures	05/05/1995

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; CCR : Cancer ColoRectal ; CCRm : Cancer ColoRectal métastatique

Analogues de la pyrimidine

Les analogues de la pyrimidine sont des analogues structuraux des bases nucléiques indispensables à la synthèse des acides nucléiques (Acide DésoxyriboNucléique (ADN) et Acide RiboNucléique (ARN)). Ils bloquent la méthylation de l'uracile en thymidine par liaison à la thymidylate-synthase inhibant ainsi la synthèse de l'ADN et freinant la prolifération cellulaire. Au niveau de l'ARN, ils s'incorporent à la place de l'uracile lors de sa synthèse entraînant la production de protéines inactives [15]. Deux représentants de cette classe sont indiqués dans le traitement du CCRm : le 5-fluorouracile et la capécitabine.

Le 5-fluorouracile est administré par voie intraveineuse, le plus souvent en association dans des protocoles de chimiothérapie. Il est toujours associé à l'acide folinique en raison d'un effet potentialisateur : en effet, l'augmentation de la concentration intracellulaire de folinate stabilise le complexe formé par la fixation du 5-fluorouracile sur la thymidylate-synthase et augmente son activité [15].

Le 5-fluorouracile est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par voie rénale et hépatique [16]. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament, pendant la grossesse ou l'allaitement. Il présente comme principaux effets indésirables : stomatite, diarrhée, nausées et vomissements, éruption cutanée (notamment, urticaire) et une toxicité cardiaque pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde. Lorsqu'il est associé à l'acide folinique, sa toxicité peut être potentialisée, notamment chez les personnes âgées ou ayant reçu une radiothérapie [15].

La capécitabine est un médicament administré par voie orale, le plus souvent en association dans des protocoles de chimiothérapie. C'est un précurseur du 5-fluorouracile, activé par la thymidine-phosphorylase présente dans les tissus tumoraux et sains [17].

La capécitabine est métabolisée au niveau hépatique et éliminée par voie rénale. Une adaptation de posologie en fonction de la clairance de la créatinine est nécessaire mais il n'existe pas de données suffisantes pour considérer une adaptation posologique selon la fonction hépatique [16, 17]. Elle est contre-indiquée en cas d'antécédent d'hypersensibilité aux fluoropyrimidines, de déficit en dihydropyrimidine-déshydrogénase, pendant la grossesse ou l'allaitement, en cas de leucopénie, neutropénie ou thrombopénie sévère ainsi que chez les insuffisants hépatiques et rénaux sévères. Elle présente comme principaux effets indésirables : stomatite, diarrhée, nausées et vomissements, anomalies du bilan hématologique et syndrome mains-pieds [17].

Dérivés du platine

Les dérivés du platine introduisent des ponts intra- ou inter-brins induisant des modifications de l'ADN et une interruption de sa synthèse [18]. Un représentant de cette classe est indiqué dans le traitement du CCRm : l'oxaliplatine.

L'oxaliplatine est administré par voie intraveineuse, le plus souvent en association dans des protocoles de chimiothérapie [18]. Il est métabolisé au niveau plasmatique et éliminé par voie rénale. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie à la clairance de la créatinine, ni à la fonction hépatique, mais il est contre-indiqué de l'administrer en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min [16, 18]. Il est également contre-indiqué en cas

d'hypersensibilité connue à ce médicament, d'allaitement, de myélosuppression à l'instauration du traitement et d'apparition d'une neuropathie sensitive périphérique. Cet effet indésirable fréquent peut être réversible à l'arrêt du traitement. L'oxaliplatine peut également entraîner des nausées et vomissements [18].

Inhibiteurs de la topoisomérase I

Les inhibiteurs de la topoisomérase I induisent et stabilisent des coupures simple brin de l'ADN en inhibant des enzymes intervenant dans la régulation de la structure tridimensionnelle de l'ADN : les topoisomérases. Un représentant de cette classe est indiqué dans le traitement du CCRm : l'irinotécan, administré par voie intraveineuse, le plus souvent en association dans des protocoles de chimiothérapie [19].

L'irinotécan est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par voie rénale et hépatique. Il faut adapter sa posologie selon la bilirubinémie mais il n'existe pas de données suffisantes pour une adaptation en fonction de la clairance de la créatinine [16, 19]. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament, en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'occlusion intestinale, pendant la grossesse ou l'allaitement, si la bilirubinémie est supérieure à 3 fois la limite normale supérieure, en cas d'insuffisance médullaire sévère et si le score *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est supérieur à 2. Il présente comme principaux effets indésirables : diarrhée, alopecie et neutropénie [19].

1.1.2.2. Thérapies dites « ciblées »

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui agissent au niveau de cibles moléculaires impliquées dans le processus tumoral et présentes à la surface des cellules cancéreuses (Figure 4). Ces médicaments anticancéreux auraient moins d'impact sur les cellules saines de l'organisme ; les effets indésirables les plus fréquents sont liés au mécanisme d'action et sont assez spécifiques des molécules ou classes de molécules. En revanche, pour certaines d'entre-elles, il faut vérifier la présence des cibles moléculaires correspondantes dans la tumeur ou les métastases. Ces molécules sont le plus souvent prescrites en association avec un protocole de chimiothérapie conventionnelle, mais elles peuvent également être prescrites en monothérapie [14].

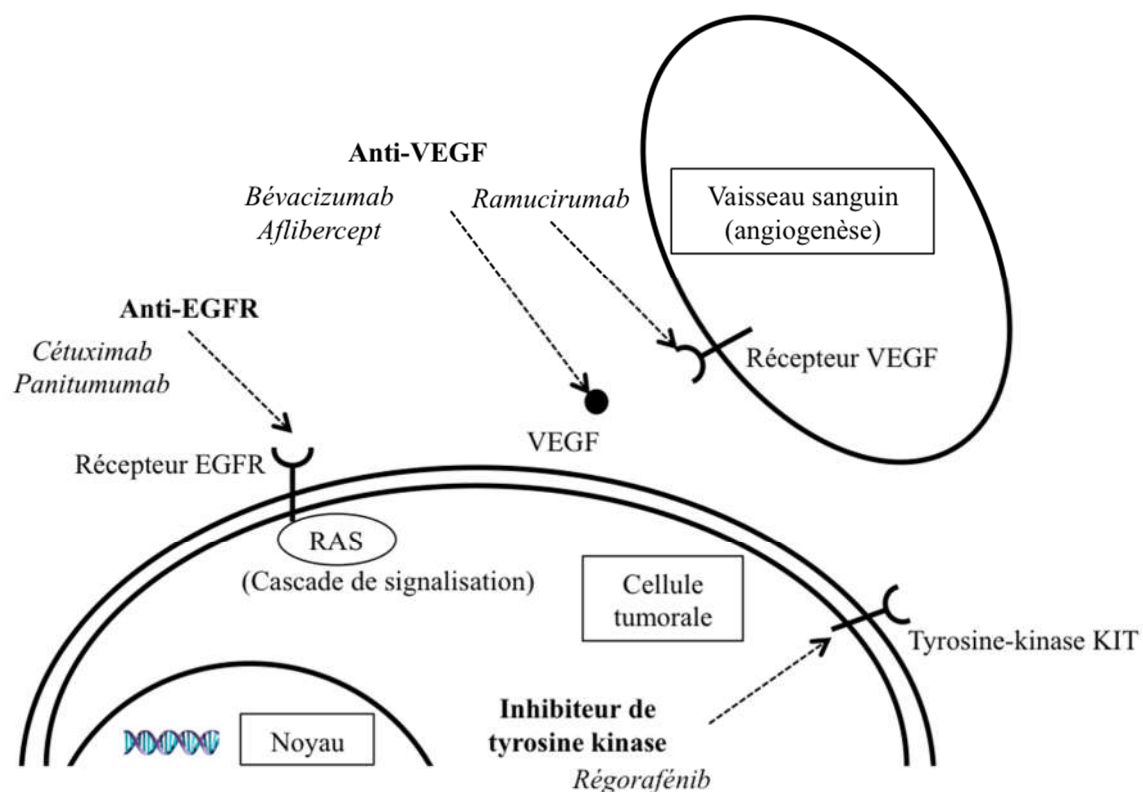


Figure 4. Mécanisme d'action des thérapies ciblées dans le CCRm

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ; EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor* ; RAS : *RA* *Sarcoma viral oncogene homolog*

Ces thérapies ciblées sont classées en deux principales catégories : i) les anticorps monoclonaux (dont le suffixe de la Dénomination Commune Internationale (DCI) est -mab le plus souvent) ; ii) les petites molécules ciblant les fonctions tyrosine-kinase (dont le suffixe de la DCI est -nib le plus souvent). D'autres molécules existent comme par exemple l'afibercept, une protéine de fusion recombinante. Entre le 1^{er} janvier 2004 et le 26 novembre 2013, tous cancers confondus, 30 thérapies ciblées ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France (dont 5 ayant le CCRm comme indication), ce qui représente environ 55 % des AMM d'anticancéreux délivrées sur cette même période (Tableau 2) [20].

Tableau 2. Thérapies ciblées dans le CCRm

Thérapie ciblée	Classe	Indication	Date AMM
Bévacizumab	Anti-VEGF	CCRm première ligne et supérieures	12/01/2005
Afliercept	Anti-VEGF	CCRm deuxième ligne et supérieures	01/02/2013
Ramucirumab	Anti-VEGF	CCRm deuxième ligne et supérieures	21/09/2016
Cétuximab	Anti-EGFR	CCRm première ligne et supérieures, en cas de gène RAS type sauvage exprimant l'EGFR	20/02/2007
Panitumumab	Anti-EGFR	CCRm première ligne et supérieures, en cas de gène RAS type sauvage exprimant l'EGFR	03/12/2007
Régorafénib	Inhibiteur de la tyrosine kinase	CCRm deuxième ligne et supérieures	26/08/2013

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; CCRm : Cancer ColoRectal métastatique ; VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ; EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor* ; RAS : *RA* *Sarcoma viral oncogene homolog*

Anticorps ciblant le VEGF ou anti-VEGF

Les anti-VEGF sont des anticorps se liant au facteur clef de la vasculogénèse et de l'angiogénèse des tumeurs, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), ou à son récepteur. Le VEGF se trouve à la surface des cellules endothéliales tumorales et permet la croissance et la dissémination des tumeurs par la formation de vaisseaux sanguins. La fixation des anticorps au facteur VEGF ou à son récepteur empêche la liaison VEGF-récepteur ce qui induit une régression du développement des vaisseaux tumoraux et donc de la croissance tumorale [21]. Trois représentants de cette classe sont indiqués dans le traitement du CCRm : le bévacizumab, l'aflibercept et le ramucirumab.

Le bévacizumab est administré par voie intraveineuse. Aucune adaptation de posologie n'est préconisée et il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament, d'hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés et lors de la grossesse. Il présente comme principaux effets indésirables (communs aux anti-VEGF) : hypertension artérielle, protéinurie, perforation gastro-intestinale, hémorragie, retard à la cicatrisation des plaies et accidents thromboemboliques [21].

L'aflibercept est administré par voie intraveineuse. Aucune adaptation de posologie n'est recommandée et il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament et en administration ophtalmique ou intra-vitréenne. Il présente comme principaux effets indésirables une ostéonécrose de la mâchoire et ceux communs aux anti-VEGF [22].

Le ramucirumab est administré par voie intraveineuse. Aucune adaptation de posologie n'est préconisée et il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament. Il présente comme principaux effets indésirables ceux communs aux anti-VEGF [23]. Le ramucirumab a eu son AMM européenne dans le CCRm le 21/09/2016 ; il n'a donc pas été inclus dans les travaux de thèse débutés en 2014.

Anticorps ciblant l'EGFR ou anti-EGFR

Les anti-EGFR sont des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la partie extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)). En cas d'activation, ce récepteur est impliqué dans la survie cellulaire, dans la progression du cycle cellulaire, dans l'angiogénèse, dans la migration et l'invasion cellulaire et participe au potentiel métastatique des cellules. La fixation de ces anticorps sur l'EGFR inhibe l'autophosphorylation qu'induisent ses ligands endogènes et peut provoquer une internalisation du récepteur entraînant une régulation négative de l'EGFR [24, 25].

La prescription de ces molécules est conditionnée à la réalisation d'un test dit « compagnon » qui identifie les mutations des gènes RAS (*RAt Sarcoma viral oncogene homolog : Kirsten* RAS (KRAS) et *Neuroblastoma* RAS (NRAS)) [24, 26]. En effet, une mutation de ces gènes induit une activation des voies de signalisation en aval de l'EGFR ce qui cause une inefficacité des anticorps anti-EGFR [25]. Suite à cette découverte, de nombreux essais cliniques ont été conduits avec le cétuximab comme avec le panitumumab et ont démontré l'absence d'efficacité de la thérapie ciblée en cas de mutation d'un gène RAS, que la thérapie ciblée soit associée ou non à d'autres médicaments anticancéreux [27–31]. On estime que la moitié des patients atteints d'un CCRm présente une mutation du gène KRAS

et/ou NRAS, dont environ 80 % au niveau de l'exon 2 du gène KRAS [32, 33]. Dans le traitement du CCRm, deux représentants de cette classe sont indiqués : le cétuximab et le panitumumab.

Le cétuximab est administré par voie intraveineuse. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament et lorsque le statut du gène RAS est muté ou indéterminé. Il présente comme principaux effets indésirables (communs aux anti-EGFR) : atteinte cutanée, hypomagnésémie et réactions liées à la perfusion pouvant mettre en jeu le pronostic vital [24]. Les effets indésirables cutanés, notamment les dermatites acnéiformes, seraient liés à l'efficacité du traitement [34–36]. Un traitement prophylactique, en particulier les tétracyclines, peut permettre une diminution de leur gravité [24, 26, 37].

Le panitumumab est administré par voie intraveineuse. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament, de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire et lorsque le statut du gène RAS est muté ou indéterminé. Il présente comme principaux effets indésirables ceux communs aux anti-EGFR [26].

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase inhibent de nombreuses protéines kinases, notamment celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale, l'oncogenèse et le microenvironnement tumoral [38]. Dans le CCRm, seul le régorafénib est indiqué. Il agit en particulier au niveau d'un facteur oncogène majeur dans les tumeurs de l'appareil digestif : la protéine kinase KIT mutée [38].

Le régorafénib est administré par voie orale, le plus souvent en monothérapie. Il est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par voie rénale. Il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire selon la fonction hépatique ou la clairance de la créatinine. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce médicament et il présente comme principaux effets indésirables : asthénie, syndrome mains-pieds, diarrhée, diminution de l'appétit, hypertension artérielle, dysphonie et infections [38].

1.1.3. Recommandations de prise en charge

En France, un dépistage systématique du CCR est organisé pour les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans, et ce tous les deux ans. Ce dépistage se fait par recherche de sang occulte dans les selles, ou plus récemment, grâce à un test immunologique [3, 39]. Chez les personnes ayant un test positif et chez les personnes ayant un test négatif mais présentant des symptômes, une coloscopie est alors indiquée. Malgré de nombreuses campagnes de prévention, ce dépistage systématique n'a été effectué que par 32 % de la population cible sur la période 2011-2012 [3, 39]. Chez les personnes à haut risque (antécédents familiaux de CCR, maladie de Crohn), une coloscopie est à réaliser tous les 5 ans à partir de 45 ans. Pour les personnes à risque très élevé, présentant par exemple une polypose adénomateuse familiale ou un syndrome de Lynch, une consultation d'oncogénétique peut être proposée en plus d'une coloscopie annuelle [3, 39].

Les recommandations de prise en charge des patients atteints de CCRm en France sont, après une discussion pluridisciplinaire au cas par cas et en l'absence de contre-indications, la

prescription de médicaments anticancéreux et la réalisation d'une chirurgie (tumeur primitive et/ou métastases), cette dernière pouvant dépendre de la réponse aux médicaments anticancéreux. Le choix du traitement dans le CCRm dépend de la résécabilité des métastases, elle-même fonction de leur nombre, site, taille, *etc.* Dans le cas d'une tumeur primitive au niveau du rectum, une radiothérapie peut également être indiquée [40].

Le premier traitement anticancéreux administré pour un cancer est appelé traitement de première ligne. Les chimiothérapies indiquées en première ligne pour un CCRm sont l'oxaliplatine, l'irinotécan, le 5-fluorouracile, la capécitabine ainsi que trois thérapies ciblées : le bévacicumab, le cétuximab et le panitumumab (les deux dernières n'étant indiquées qu'en l'absence de mutation du gène RAS) [24, 26, 40]. En cas de progression tumorale ou d'intolérance à la première ligne de traitement, une deuxième ligne peut être définie. Les médicaments de première ligne peuvent alors être prescrits en deuxième ligne ou supérieures, et certains ne sont indiqués qu'en deuxième ligne ou supérieures : l'aflibercept, le régorafénib et le ramucirumab. Il peut y avoir autant de lignes de traitement que nécessaire [21–24, 26, 38, 40].

Les recommandations de traitement de première ligne émises par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) associent un protocole de chimiothérapie conventionnelle à une thérapie ciblée, en l'absence de contre-indications (Tableau 3). Les deux principaux protocoles de chimiothérapie actuellement recommandés sont : le FOLFOX, qui associe le 5-fluorouracile, l'acide folinique et l'oxaliplatine et le FOLFIRI, qui associe le 5-fluorouracile, l'acide folinique et l'irinotécan. D'autres protocoles sont utilisés moins fréquemment : le protocole FOLFOXIRI associant le 5-fluorouracile, l'acide folinique, l'oxaliplatine et l'irinotécan, le protocole XELOX qui associe la capécitabine à l'oxaliplatine ou encore le protocole XELIRI qui associe la capécitabine à l'irinotécan. Dans de plus rares cas, le 5-fluorouracile peut être associé à l'acide folinique uniquement (protocole LV5FU2) [40]. Ces recommandations sont issues des études disponibles, en particulier les essais cliniques, et sont classées en fonction de la robustesse (A : preuves robustes de l'efficacité à E : preuves solides contre l'efficacité) et du niveau de preuve (I : preuves issues d'au moins un grand essai clinique randomisé à V : études sans groupe contrôle, rapport de cas) des données disponibles dans la littérature scientifique (Annexe 1) [12].

Tableau 3. Synthèse des recommandations de traitement en première ligne dans le CCRm (ESMO)

Recommandations	Classification	Références
Traitement par thérapie ciblée, sauf en cas de contre-indication	I A (ESMO)	
Bévacizumab		
en association avec FOLFOX ou XELOX ou FOLFIRI	I A/B (ESMO)	[41–43]
en association avec FOLFOXIRI	II B (ESMO)	[44]
en association au 5-fluorouracile ou à la capécitabine uniquement, chez les patients non éligible à un traitement agressif	I B (ESMO)	[42, 45, 46]
Cétuximab ou panitumumab		
en association avec FOLFOX ou FOLFIRI	I A/B (ESMO)	[27, 28, 31, 47–52]
en association au 5-fluorouracile en bolus ou à la capécitabine uniquement	I E (ESMO)	[49, 53]

ESMO : *European Society of Medical Oncology* ; FOLFOX : 5-fluorouracile + oxaliplatine ; XELOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-fluorouracile + irinotecan ; FOLFOXIRI : 5-fluorouracile + oxaliplatine + irinotecan

En complément de ces recommandations de traitement spécifiques de la tumeur, il faut associer des traitements prophylactiques : antiémétiques pour prévenir les nausées et vomissements, antidiarrhéiques pour prévenir la diarrhée, voire antihistaminiques et corticoïdes pour prévenir les réactions allergiques et doxycycline pour prévenir les atteintes cutanées lors d'un traitement par anti-EGFR. Il faut également prendre en compte la douleur, qui peut nécessiter une prise en charge particulière selon les patients, les localisations métastatiques ou les comorbidités. L'ensemble de ces recommandations nationales est en accord avec les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO ; Tableau 3) [12].

Le cancer est considéré comme une maladie lourde et chronique. En France, il fait partie des Affections de Longue Durée (ALD), c'est-à-dire des « affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, et pour lesquelles le ticket modérateur est supprimé » [54]. L'ALD 30 « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique » permet donc au patient d'obtenir une prise en charge financière à 100 % par l'Assurance Maladie pour tous les examens et traitements médicamenteux liés au cancer.

1.2. Problématique du traitement du sujet âgé atteint de cancer

La problématique du traitement des patients âgés atteints de cancer implique plusieurs dimensions avec notamment un diagnostic plus tardif (et donc une maladie plus développée), un plus mauvais état général avec un plus grand nombre de comorbidités, mais également une prise en charge parfois inadaptée trop agressive, pas assez agressive ou de moins bonne qualité [55, 56].

1.2.1. Sujet âgé et cancer

Il n'existe pas de définition claire de la personne âgée. Selon un rapport publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Société Française de Gériatrie et de Gériologie (SFGG), une personne âgée est une personne de 65 ans et plus. Pour cette définition, elle s'appuie, d'une part, sur la littérature scientifique et, d'autre part, sur les mots clefs de la base de données bibliographiques MedLine qui définit « *Aged* » comme une personne de 65 à 79 ans, « *Aged, 80 and over* » pour les 80 ans et plus [57, 58]. Dans un autre rapport sur la iatrogénie, un sujet âgé est défini comme une personne de 75 ans et plus ou une personne de 65 ans et plus polypathologique [59]. L'Institut National du Cancer (INCa) lui ne donne pas de limite d'âge pour définir une personne âgée, mais considère qu'un « malade âgé peut être caractérisé par un modèle de production d'état morbide et socioéconomique spécifique, qui le distingue des malades plus jeunes par l'apparition beaucoup plus fréquente d'incapacité et d'échec thérapeutique, ainsi que par des incertitudes plus grandes quant à ses capacités de revalidation après la maladie » [55].

Les sujets âgés présentent plus fréquemment des comorbidités associées. Selon Piccirillo *et al.*, alors que seulement 30,4 % des 45-64 ans atteints d'un cancer présentent deux comorbidités ou plus, cette proportion s'élève à 64,9 % chez les 65-84 ans et à 81,5 % chez les personnes de 85 ans et plus [60]. Les principales comorbidités présentes chez les sujets âgés atteints d'un cancer sont : l'hypertension artérielle (44,3 % des 65-73 ans et 46,4 % des 74-102 ans respectivement), l'angor et les maladies coronaires (13,8 % et 17,8 %), les maladies respiratoires (14,9 % et 16,9 %), le diabète (15,5 % et 15,1 %) et un antécédent de tumeur solide (14,1 % et 20,2 %). Parmi les patients atteints de CCR tous âges confondus, 41,4 % ont une hypertension artérielle, 15,6 % un diabète, 14,3 % un antécédent de tumeur solide, 12,1 % un angor et 11,7 % une maladie respiratoire [60].

Depuis les années 90 est apparue la notion de syndromes gériatriques. Un syndrome gériatrique est une situation de santé ne résultant pas d'une pathologie spécifique mais de facteurs multiples et divers associant des facteurs favorisants chroniques (incluant les effets du vieillissement) et des facteurs précipitants aigus ou intermittents. Les conséquences de ces syndromes (en particulier leur association) sont une altération de l'état général fonctionnel avec une perte d'indépendance (pouvant nécessiter une entrée en institution), une atteinte de la qualité de vie et une augmentation du risque de mortalité (Figure 5). Si aucune liste de ces syndromes gériatriques n'est réellement officielle, ils comprennent notamment les chutes, la démence, l'incontinence urinaire, la dénutrition, la dépression, la sarcopénie et les troubles parkinsoniens [61]. Ces syndromes gériatriques sont importants en cancérologie, particulièrement en cancérologie digestive métastatique, où la dénutrition est fréquente. En effet, on estime que 40 à 51 % des patients âgés atteints d'un cancer sont à risque de dénutrition et que 14 à 25 % sont dénutris. De plus, les syndromes gériatriques tels que les chutes, la démence ou la dépression sont associés à la dénutrition [62]. L'existence d'un ou plusieurs syndromes gériatriques peut faire rapidement basculer un sujet âgé indépendant vers une importante fragilité, concept dont la définition précise est aujourd'hui encore floue. En outre, la notion fragilité n'est pas spécifique de la personne âgée, et, à tout âge, elle est associée, en particulier, à un risque augmenté d'isolement et de décès [63].

Au total, la population âgée est très hétérogène. L'âge chronologique ne reflétant pas forcément l'âge physiologique, il ne peut pas, à lui seul, prédire la fragilité. La mise en œuvre d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle et interdisciplinaire personnalisée

(*Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA)) ayant pour objectif d'évaluer la personne âgée fragile dans ses dimensions médicale, psychologique et fonctionnelle, en vue de développer un plan coordonné et intégré de traitement et de suivi au long cours, est donc importante [64]. Cependant, sa mise en œuvre en pratique quotidienne pour tous les patients âgés atteints d'un cancer est illusoire et la disponibilité d'outils d'identification de la fragilité chez le patient âgé est primordiale (G8, *Vulnerable Elders Survey-13* (VES-13), *etc.*) [64–69]. Le questionnaire G8 a été établi à partir de huit items (sept provenant de la version simplifiée du *Mini-Nutritional Assessment* (MNA-SF)) [70] et permet d'évaluer rapidement si un patient âgé de plus de 70 ans doit être orienté vers un gériatre. Pour les patients présentant un score inférieur ou égal à 14, un CGA ou une prise en charge en fonction de leurs comorbidités peut alors être proposé [66]. Le questionnaire VES-13 a été établi à partir de 13 items pour permettre d'identifier si un patient âgé de 65 ans et plus présente un risque majoré de déclin fonctionnel ou de décès. Un score de 3 et plus identifie les patients à risque [67].

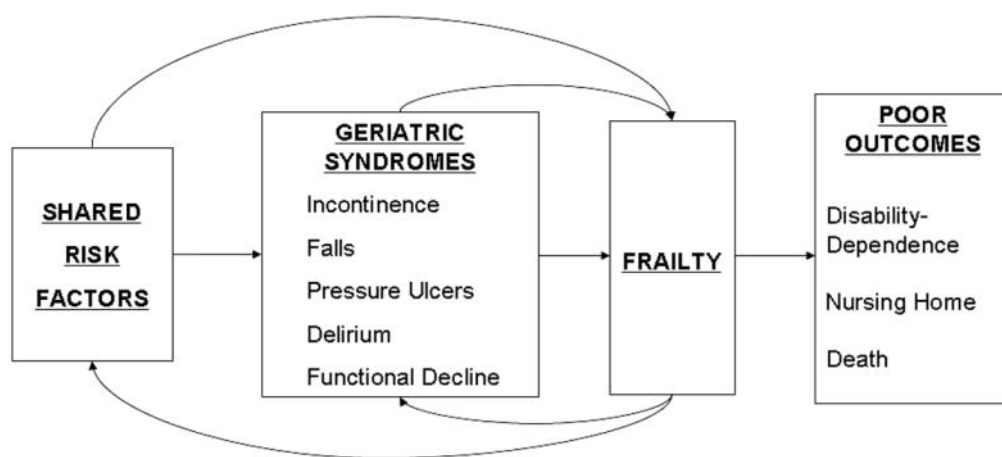


Figure 5. Illustration des syndromes gériatriques (source Inouye *et al.*) [61]

Les modifications physiologiques liées à l'âge peuvent également avoir un impact important sur le métabolisme et l'élimination des médicaments, notamment anticancéreux. L'un des changements les plus fréquemment liés à l'âge est le déclin de la fonction glomérulaire rénale, évaluée par la clairance de la créatinine. L'insuffisance rénale peut diminuer l'élimination de certains médicaments anticancéreux à excrétion rénale, entraînant alors une augmentation de leur concentration sanguine. Cette diminution de l'élimination expose les patients à un risque augmenté d'effets indésirables dose-dépendants. Pour certains médicaments, une adaptation de posologie peut alors être nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine [65].

Un autre changement important à prendre en compte est l'altération de la fonction hépatique, comprenant notamment une diminution du débit sanguin hépatique et de la masse hépatique ainsi qu'une diminution de l'activité des cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme de nombreux médicaments. Ces altérations peuvent alors conduire à une modification du métabolisme du médicament et donc de son activité comme de sa toxicité [65].

Enfin, il ne faut pas oublier de prendre en compte la fréquence de la polymédication

dans cette population et le risque d'interactions médicamenteuses plus important, notamment au niveau des cytochromes P450. D'autres changements peuvent influencer plus particulièrement le devenir de certaines molécules : par exemple, la concentration en dihydropyrimidine-déshydrogénase peut être plus faible chez le sujet âgé ce qui influence le catabolisme des analogues de la pyrimidine et augmente leur toxicité [65].

La difficile prise en charge des patients âgés atteints de cancer nécessite de structurer les soins autour de cette problématique, et ce d'autant que les patients de 75 ans et plus représentent environ 30 % des patients ayant un diagnostic de cancer et qu'ils pourraient en représenter 50 % en 2050 [55].

1.2.2. Oncogériatrie

L'oncologie gériatrique ou oncoGériatrie est née au début du XXI^{ème} siècle, avec notamment la création de l'*International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) en 2000. Il s'agit d'une société savante multidisciplinaire composée d'oncologues, de gériatres et de praticiens d'autres spécialités pouvant être amenés à prendre en charge des patients âgés atteints de cancer [71]. Elle a été suivie en 2011 par la création de la Société Francophone d'OncoGériatrie (SoFOG) qui a pour objectif de fédérer les pratiques dans les pays francophones, l'oncoGériatrie n'étant pas une spécialité médicale [72].

En France, l'importance de l'oncoGériatrie a été affirmée dans les différents Plans cancer. Dans le premier Plan cancer 2003-2007, la mesure 38 promouvait une meilleure prise en charge des personnes âgées par la création d'une mission d'oncoGériatrie au sein de l'INCa et la demande d'élaboration de référentiels particuliers [73, 74]. Cette mesure a abouti en 2006 à la création de 15 Unités Pilotes de Coordination en OncoGériatrie (UPCOG) ayant pour vocation le développement de la recherche et la diffusion des bonnes pratiques en oncoGériatrie [55]. La publication par l'INCa en mai 2009 du rapport « État des lieux et perspectives en oncoGériatrie » a permis de lancer de nombreuses pistes de réflexion, notamment sur la création de nouveaux référentiels de traitement spécifiques [55].

Le second Plan cancer 2009-2013 a continué d'affirmer l'importance de l'oncoGériatrie avec plusieurs propositions. La première a été d'augmenter le taux d'inclusion des sujets âgés dans les essais cliniques pour atteindre 5 % de sujets de 75 ans et plus en cinq ans, en passant notamment par l'élaboration d'essais spécifiques à cette classe d'âge. La seconde a été d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer en affirmant le rôle prépondérant que peuvent jouer les UPCOG et la nécessité de généraliser ces entités, en affirmant la place majeure que doit prendre le score G8 dans la pratique courante et en demandant l'élaboration de stratégies de prise en charge spécifiques et adaptées aux patients âgés. A la fin de l'année 2013, 24 Unités de Coordination en OncoGériatrie (UCOG) et quatre antennes d'oncoGériatrie avaient été créées couvrant la quasi-totalité du territoire et l'outil Oncodage (expliquant le score G8) avait été largement diffusé. La proportion de 5 % de sujets âgés d'au moins 75 ans inclus dans les essais cliniques n'a semble-t-il pas été atteinte [75, 76].

Enfin, le dernier Plan cancer 2014-2019 a consacré une partie de ses préconisations aux « besoins spécifiques des personnes âgées » [77]. Il a réaffirmé l'utilité des UCOG et leur rôle majeur dans l'organisation de la recherche clinique en oncoGériatrie et a prévu l'inclusion d'une formation en gériatrie dans le Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) d'oncologie et

dans toutes les formations en oncologie. Ce plan a également lancé une réflexion sur le problème de la prise en charge des sujets âgés vivant en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD).

A Bordeaux, deux structures de recherche en oncologie ont été créées ces dernières années. La première est le SIRIC BRIO (Site de Recherche Intégrée en Cancérologie Bordeaux Recherche Intégrée en Oncologie), né en 2011 après réponse à un appel à projets de l'INCa et financé pour cinq ans [78]. Son objectif est de renforcer la recherche pluridisciplinaire et transversale en oncologie et, notamment, en oncogériatrie qui fait l'objet d'un programme de recherche à part entière dans cette structure. L'importance de l'oncogériatrie au sein de cette structure a été réaffirmée dans le cadre du dossier de demande de renouvellement de financement récemment soumis par le SIRIC BRIO à l'INCa ; dans ce dernier, un programme dédié à l'oncogériatrie a été retenu parmi les trois principaux proposés. La seconde est la plateforme PACan (Personnes Âgées et Cancer), soutenue par la Ligue Nationale contre le Cancer et qui a pour objectif de soutenir la méthodologie de la recherche clinique en oncogériatrie [79].

1.2.3. Recommandations de prise en charge : spécificités du sujet âgé

Malgré le développement de l'oncogériatrie et les nombreuses mesures mises en œuvre, il n'existe à ce jour pas de référentiels spécifiques pour le traitement de cette population. En outre, chez les sujets âgés, les référentiels de prise en charge sont complexes à élaborer du fait de la grande hétérogénéité de leur santé physique et de leur contexte socio-environnemental ainsi que de leur faible participation aux essais cliniques. De nombreuses questions se posent encore sur la prise en charge, tant au niveau du choix du traitement et de la posologie à instaurer que de la gestion des potentiels effets indésirables.

La SIOG publie des recommandations pour la prise en charge globale du patient âgé atteint de CCR (principe de traitement individualisé, importance des RCP, utilisation d'échelles gériatriques, importance de l'information du patient et de son inclusion dans des essais cliniques) mais ne donne pas de recommandations concrètes sur le choix des médicaments anticancéreux et insiste sur la nécessité de développement de recommandations spécifiques pour cette population (Tableau 4) [80].

Tableau 4. Considérations en relation avec le traitement du patient âgé atteint de CCR (adapté de Papamichael *et al.* 2015) [80]

Critères devant être considérés pour une chirurgie	Critères devant être considérés pour des médicaments anticancéreux
1) Morbidité post-opératoire immédiate	1) Effets indésirables (qui peut être divisé en plusieurs sous-catégories)
2) Morbidité et mortalité post-opératoires à trente jours	2) Traitement entièrement administré
3) Durée du séjour	3) Qualité de vie
4) Sortie en établissement de santé ou maison de retraite	4) État fonctionnel
5) Mortalité à un an	5) Progression
6) Résultats fonctionnels à court terme et à long terme	6) Survie
7) Qualité de vie à court et long terme	7) Critère composite (utilité globale du traitement)
8) Survie	

CCRM : Cancer ColoRectal métastatique

Cette même société savante a publié en 2016 une mise à jour de ses recommandations de prise en charge des patients âgés atteints d'un CCR. Tout d'abord, elle recommande la réalisation d'une évaluation gériatrique, ou au moins d'un dépistage *via* le G8 par exemple, ainsi qu'une prise de décision en RCP et de tendre, autant que faire se peut, vers une médecine personnalisée [68, 80]. Selon ces recommandations, l'éligibilité à un traitement par médicaments anticancéreux ne doit pas être basée uniquement sur l'âge. Les patients âgés éligibles pour les essais cliniques devraient être traités selon les mêmes protocoles que les patients plus jeunes. Pour les autres patients, un traitement par médicaments anticancéreux devrait être évoqué avec, si nécessaire, une diminution des posologies des chimiothérapies conventionnelles comme des thérapies ciblées. Enfin, elle rappelle le manque d'informations disponibles et la nécessité de conduire de nouvelles études robustes pour l'évaluation de la prise en charge des patients âgés atteints d'un CCRM en termes de chirurgie et de traitement médicamenteux [80]. En France, la SNFGE indique que, « pour les patients de 75 ans et plus, le score G8 devrait systématiquement être évalué pour identifier les patients à risque de mauvaise tolérance des médicaments anticancéreux » [40].

En parallèle, quelques essais cliniques évaluant une prise en charge différente spécifiquement chez le patient âgé ont été publiés. Seymour *et al.* ont conduit un essai clinique uniquement chez des patients âgés et fragiles, pour lesquels la décision de traitement par médicaments anticancéreux aux posologies recommandées était impossible. Ils ont démontré que ces patients pouvaient participer aux essais cliniques en leur administrant en premier lieu 80 % de la posologie recommandée, puis en réévaluant cette posologie après six semaines de traitement [81]. Dans celui d'Aparicio *et al.*, l'irinotécan a été débuté à une posologie réduite qui pouvait ensuite être augmentée en l'absence d'effet indésirable grave [82]. Un autre essai, l'essai AVEX, a évalué l'addition du bévacicumab à la capécitabine chez les patients âgés de 70 ans et plus. Malgré ce recrutement spécifique, cet essai a démontré une efficacité de la thérapie ciblée sans majoration des effets indésirables [45]. Ces résultats étaient comparables à ceux de l'essai AVF2192g évaluant l'addition du bévacicumab au 5-fluorouracile chez les patients présentant au moins l'un des critères suivants : âge ≥ 65 ans, score ECOG-PS 1 ou 2, albumine sérique $\leq 3,5$ g/dL ou radiothérapie abdomino-pelvienne

antérieure, et qui a inclus 80,4 % de patients âgés de 65 ans et plus [83].

Au total, les données issues d'essais cliniques menés spécifiquement dans une population âgée et/ou fragile sont utiles pour améliorer leur prise en charge dans la pratique courante mais restent insuffisantes pour l'élaboration de recommandations spécifiques. Par ailleurs, même si elles sont nécessaires, les données d'efficacité et de sécurité d'emploi issues des essais cliniques sont limitées en raison, d'une part, de l'hyper sélection des patients qui ne permet pas une application des résultats à toute la population et, d'autre part, du faible nombre de patients (quelques centaines à quelques milliers) qui ne permet pas de mettre en évidence les effets indésirables rares.

1.3. Évaluation post-commercialisation des médicaments

L'évaluation post-commercialisation des médicaments s'organise principalement autour de deux disciplines complémentaires : la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie.

1.3.1. Pharmacovigilance

L'OMS définit la pharmacovigilance comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié à l'utilisation d'un médicament [84].

La pharmacovigilance est basée sur la notification spontanée des effets indésirables des médicaments. Tous les événements, dès qu'un lien avec un médicament est suspecté sans nécessairement qu'il soit certain, peuvent être déclarés aux autorités compétentes. En France, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les effets indésirables dont ils sont témoins. Les professionnels paramédicaux et, depuis 2011 les patients et associations de patients, peuvent également déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance [85].

En France, 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont en charge de la réception, la documentation et l'analyse des cas de pharmacovigilance de leur territoire. Les cas sont ensuite saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) hébergée par l'ANSM. Les cas nationaux sont transmis à l'*European Medicines Agency (EMA)* qui elle-même les transmet à l'OMS [85]. L'OMS est en charge de la base internationale de pharmacovigilance, localisée à l'*Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, appelée VigiBase®. Cette base contient tous les *Individual Case Safety Reports (ICSR)* transmis par les agences de santé nationales, correspondant chacun à un cas de pharmacovigilance. Elle existe depuis 1968 et contenait à l'été 2017 plus de 15 millions d'*ICSR* transmis par 120 pays [84].

Les données de pharmacovigilance, malgré les limites de la notification spontanée, sont donc une source importante pour la réalisation d'études évaluant la sécurité d'emploi des médicaments. A l'échelle nationale, elles permettent la mise en évidence de problématiques liées à des pratiques de prescription ou d'utilisation spécifiques, mais aussi l'évaluation du profil de sécurité d'emploi du médicament en situation réelle de soins, sur une grande population. A l'échelle internationale, elles permettent l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un médicament indépendamment des pratiques de traitement, des habitudes de vie et de l'accès aux soins propres à chaque pays. Enfin, l'étude d'effets indésirables rares ou de médicaments

utilisés peu fréquemment est possible dans cette base de données contenant plusieurs millions de déclarations d'effets indésirables [86].

De plus, la détection de signaux de sécurité au moyen de bases de données de pharmacovigilance est de plus en plus utilisée. Elle permet d'évaluer une possible association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable en utilisant les analyses de disproportionnalité [86, 87].

1.3.2. Pharmaco-épidémiologie

La pharmaco-épidémiologie est une « discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments. Même si des études expérimentales se révèlent parfois indispensables, l'approche pharmaco-épidémiologique est généralement observationnelle en ce sens qu'elle se fixe pour objectif de décrire la réalité telle qu'elle est, en évitant, autant que faire se peut, de la modifier par la mise en place de l'étude projetée » [88].

Les principes généraux de la pharmaco-épidémiologie sont l'étude, en situation réelle de soins, de l'utilisation, de l'effectivité (le terme « efficacité » étant désormais davantage réservé aux essais cliniques) et de la sécurité d'emploi des médicaments ainsi que l'évaluation de leur impact populationnel. Les études dites observationnelles conduites dans ce cadre sont non interventionnelles : il n'y a aucune intervention susceptible d'influencer les conditions de prescription ou d'utilisation du ou des médicaments de l'étude.

L'*International Society for PharmacoEpidemiology* (ISPE) définit les études d'utilisation comme un ensemble de méthodes descriptives et analytiques pour la quantification, la compréhension et l'évaluation des processus de prescription, de dispensation et de consommation des médicaments, ainsi que l'évaluation des interventions permettant d'améliorer la qualité de ces processus [89]. Pour mener ces évaluations, différents schémas d'études classiques en épidémiologie peuvent être utilisés, en particulier les cohortes. Ce schéma d'étude est également approprié pour l'évaluation de l'effectivité et de la sécurité d'emploi des médicaments en situation réelle de soins.

Pour réaliser ces études, plusieurs sources de données peuvent être utilisées en particulier : i) le terrain, où le recueil de données se fait directement auprès des professionnels de santé, des patients ou par consultation des dossiers médicaux ; ii) les bases de données, où les données utiles sont préenregistrées « en routine » dans le cadre des soins courants.

1.3.2.1. Les études de terrain

Les études de terrain sont des études pour lesquelles le recueil de données se fait directement soit auprès des personnes concernées (professionnels de santé, patients, *etc.*), soit dans les dossiers médicaux. Pour chaque étude, les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé spécifiquement développé pour une étude donnée.

Les études de terrain présentent certaines limites, en particulier la faisabilité en termes de nombre de patients inclus, de coût et de temps de réalisation qui sont autant de freins à

l'utilisation de ce type d'étude. De plus, même en cas d'étude multicentrique, il peut être difficile de généraliser leurs résultats en raison d'effectifs souvent limités et de possibles biais, notamment de sélection. Pourtant, ce type d'étude est intéressant pour recueillir des données biologiques, cliniques ou socio-environnementales spécifiques et *a priori* avec une bonne validité (par exemple, clairance de la créatinine, score G8, *etc.*).

1.3.2.2. Les études sur bases de données

Les études sur bases de données, notamment médico-administratives, permettent de disposer rapidement et à moindre coût de données de santé (diagnostics médicaux, médicaments, autres soins, *etc.*) pour un nombre important de patients. En France, les principales bases de données sont celles de l'Assurance Maladie, liées aux données du *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI) : le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) et l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB). Ce dernier est un échantillon au 1/97^{ème} du SNIIR-AM [90]. Cependant, leur principale limite est le manque d'informations médicales, clinique et biologiques, mais aussi sur les habitudes et la qualité de vie.

1.3.3. **Données observationnelles disponibles sur le sujet âgé atteint de CCRm**

A ce jour, il existe peu de données observationnelles concernant l'utilisation, les bénéfices et les risques des médicaments anticancéreux, notamment les thérapies ciblées, chez les sujets âgés atteints de CCRm.

En ce qui concerne l'utilisation, il a été observé que les patients âgés atteints d'un CCRm sont moins souvent traités par médicaments anticancéreux que les patients plus jeunes. Entre 2005 et 2009, 65 % des patients de 75 ans et plus ne recevaient pas de médicaments anticancéreux contre 26 % des 65-74 ans et 12 % des moins de 65 ans [10]. Seulement 9,4 % des patients âgés recevaient une thérapie ciblée associée à une chimiothérapie conventionnelle contre 39 % des 65-74 ans et 51 % des moins de 65 ans. Dans le cas d'une chimiothérapie conventionnelle seule, les proportions étaient respectivement 18 %, 33 % et 32 %. Lorsque l'utilisation était étudiée en fonction des comorbidités et de l'âge, parmi les patients n'ayant aucune comorbidité (score de Charlson de 0), seulement 39 % des 75 ans et plus recevaient un médicament anticancéreux contre 86 % des moins de 75 ans [10]. D'après cette étude, l'âge serait donc largement pris en compte lors de la décision de traitement, sans considération des comorbidités. Dans une autre étude, Parakh *et al.* ont retrouvé qu'un âge avancé (≥ 75 ans) et un score de comorbidités de Charlson élevé (≥ 3) étaient significativement associés aux soins de support en comparaison à un traitement par bévacizumab [91].

En ce qui concerne les bénéfices et les risques, les bénéfices en termes de survie seraient comparables sans augmentation significative de la toxicité des médicaments anticancéreux chez les patients âgés traités par rapport aux patients plus jeunes, d'après les résultats des quelques études observationnelles qui ont exploré le traitement par des thérapies ciblées chez des patients atteints d'un CCRm. Toutefois, peu d'études étaient disponibles à l'initiation de ces travaux en septembre 2014 (Tableau 5) [92–96]. En l'absence de recommandations claires, les auteurs des études publiées se positionnent en faveur du traitement du patient âgé atteint de CCRm.

Tableau 5. Principales études observationnelles évaluant l'utilisation, l'effectivité et/ou la sécurité d'emploi des thérapies ciblées dans le traitement de première ligne du CCRm chez les sujets âgés et/ou fragiles

Premier auteur (année)	Origine	Thérapie ciblée	Source de données	Groupes d'âge	Effectif de sujets âgés	
					≥ 65 ans	≥ 75 ans
Avant 09/2014						
Kozloff (2010) [92]	Etats-Unis	Bévacizumab	Terrain (multicentrique)	< 65 / 65 - < 75 / 75 - 80 / ≥ 80	896 (45,9 %)	363 (18,9 %)
Shankaran (2013) [93]	Etats-Unis	Bévacizumab	Base de données (SEER-Medicare)	65 - 74 / ≥ 75	3 282 (100 %)	2 000 (61 %)
Tsai (2013) [94]	Etats-Unis	Bévacizumab	Base de données (SEER-Medicare)	65 - 69 / 70 - 74 / 75 - 80 / ≥ 80	6 803 (100 %)	- (44 %)
Meyerhardt (2012) [95]	Etats-Unis	Bévacizumab	Base de données (SEER-Medicare)	65 - 69 / 70 - 74 / 75 - 89	2 526 (100,0 %)	841 (33,3 %)
Jehn (2012) [96]	Etats-Unis	Cétuximab	Terrain (multicentrique)	18 - 65 / > 65	305 (49,7 %)	-
Après 09/2014						
Parakh (2015) [91]	Australie	Bévacizumab	Base de donnée locale	65 - 74 / 75 - 84 / ≥ 85	821 (100,0 %)	458 (55,8 %)
Doat (2014) [11]	France	Bévacizumab et cétuximab	Base de données (SNIIR-AM)	<75 / 75–79 / 80– 84 / 85–89 / ≥ 90	-	13 255 (41,9 %)
Hofheinz (2014) [97]	Etats-Unis	Bévacizumab	Terrain (multicentrique)	< 75 / ≥ 75	-	206 (11,6 %)
Fu (2014) [98]	Etats-Unis	Bévacizumab	Base de données (SEER-Medicare)	65 - 69 / 70 - 74 / 75 - 79 / ≥ 80	8 645 (100,0 %)	- (43,0 %)
Rouyer (2016) [99]	France	Bévacizumab	Terrain (multicentrique)	< 70 / ≥ 70	≥ 70 ans : 119 (33,9 %)	

1.4. Objectifs et hypothèses

Malgré une prise de conscience du manque de données chez les sujets âgés et/ou fragiles atteints de CCRm, peu d'études évaluent les nouveaux médicaments disponibles dans cette population. Si le traitement par les chimiothérapies conventionnelles semble éprouvé avec le temps, le développement rapide de nouvelles molécules, en particulier les thérapies ciblées, pose la question de leur utilisation en situation réelle de soins. Même si les rares données disponibles sur les thérapies ciblées dans le traitement du CCRm dans cette population semblent rassurantes, l'apport de nouvelles données concernant l'utilisation des thérapies ciblées chez les sujets âgés et/ou fragiles, leur efficacité en termes de survie, et leur sécurité d'emploi paraît donc nécessaire pour améliorer la prise en charge de cette population qui semble « sous-traitée ».

L'objectif général de ce travail était l'étude, en situation réelle de soins, de l'utilisation, des bénéfices et de la sécurité d'emploi des médicaments anticancéreux innovants, en particulier les thérapies ciblées, chez le patient âgé et/ou fragile atteint de CCRm en France afin de préciser le rapport bénéfices/risques dans cette population.

Une étape préliminaire a consisté à évaluer, par une revue systématique de la littérature, l'inclusion des sujets âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques évaluant les thérapies ciblées dans le CCRm.

La première étape, pour répondre à l'objectif général, était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi, en situation réelle de soins, des thérapies ciblées chez le patient âgé et/ou fragile atteint de CCRm en comparaison à celles observées chez le patient plus jeune et/ou non fragile. L'hypothèse de recherche sous-jacente était que, dans la population âgée hétérogène et potentiellement fragile, les bénéfices en termes de gain de survie pourraient être moindres et le profil d'effets indésirables plus défavorable que dans une population plus jeune, plus homogène et/ou moins fragile, correspondant davantage à la population évaluée au cours des essais cliniques conduits pour l'obtention de l'AMM. Deux études ont été conduites :

1. une étude réalisée au moyen de la base internationale de pharmacovigilance, Vigibase® ;
2. une étude ancillaire aux deux cohortes observationnelles de terrain françaises ETNA et EREBUS, portant au total sur 800 patients atteints de CCRm traités par bévacizumab ou cétuximab.

La seconde étape, pour répondre à l'objectif général, était de décrire les modalités de traitement par médicaments anticancéreux du patient âgé atteint de CCRm et d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi, en situation réelle de soins, des thérapies ciblées en comparaison à celles des chimiothérapies conventionnelles utilisées seules. Les hypothèses de recherche sous-jacentes étaient, d'une part, que le traitement par médicaments anticancéreux chez le sujet âgé atteint de CCRm pourrait ne pas être optimal. D'un côté, le recours à un traitement par thérapie ciblée pourrait ne pas être uniquement conditionné par les caractéristiques cliniques des sujets mais être également conditionné par les caractéristiques démographiques et socio-environnementales chez des sujets en bon état général et ne présentant que peu de comorbidités. Inversement, certains sujets âgés présentant de multiples comorbidités et polymédiqués pourraient être traités par ces stratégies thérapeutiques lourdes

et présenteraient alors un rapport bénéfices/risques défavorable. D'autre part, dans cette population âgée hétérogène et potentiellement fragile, les bénéfices en termes de gain de survie apportés par les médicaments innovants par rapport aux stratégies thérapeutiques qui prévalaient jusqu'à leur mise sur le marché pourraient être plus limités et contrebalancés par l'existence d'effets indésirables spécifiques difficiles à prendre en charge chez le sujet âgé. Deux études ont été conduites :

1. une étude de terrain pilote au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux ;
2. une étude à partir des données de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie.

Ces études ont fait l'objet de quatre articles scientifiques acceptés, un manuscrit soumis et un manuscrit prêt pour soumission dans des revues nationales et internationales à comité de lecture. Elles ont également fait l'objet de deux communications orales, une communication affichée commentée ayant reçu un prix et sept communications affichées présentées dans des congrès nationaux et internationaux. Les articles publiés et les manuscrits soumis sont présentés dans la suite de ce mémoire de thèse ; les communications orales et affichées sont listées en Annexe 2. En parallèle, d'autres travaux ont été menés soit dans des champs de recherche proches (sujet âgé, *etc.*), soit à partir des outils méthodologiques utilisés dans les travaux de thèse (pharmacovigilance, base de données de l'Assurance Maladie, revue systématique, *etc.* ; Annexe 3).

2. ÉVALUATION DE L'INCLUSION DES SUJETS ÂGÉS ET/OU FRAGILES DANS LES ESSAIS CLINIQUES (ETUDE GALERAS)

2.1. Problématique

Alors que l'âge médian au diagnostic d'un CCR dans la population générale est autour de 70 ans, il n'est que de 60 ans dans la population des essais cliniques [7, 8]. Dès lors, leur validité externe peut être remise en cause alors que leurs résultats servent à l'élaboration des recommandations de prise en charge officielles, en se basant donc sur une population plus jeune mais également en meilleur état de santé [80]. Dès 1993, l'*International Conference on Harmonisation* (ICH), alertée par ce problème de sous-représentation, a émis des recommandations pour une meilleure inclusion, en particulier de la population âgée et/ou fragile dans les essais cliniques [100]. Elle sera suivie par des auteurs et des sociétés savantes, en particulier la SIOG [65, 80, 101]. Toutefois, l'impact de ces recommandations reste relativement méconnu.

Si quelques études avaient déjà démontré la sous-représentation des sujets âgés dans les essais cliniques tous cancers confondus, toutes remontent à de nombreuses années et aucune n'a été conduite à l'ère des thérapies ciblées [102–106]. De plus, Jennens *et al.* [107] ont démontré que si l'âge des sujets ayant un CCR dans la population générale avait augmenté d'environ deux ans entre 1982 et 2001 (de 68,4 à 70,2 ans), celui des sujets inclus dans les essais cliniques n'était pas différent (62,0 *versus* 62,2 ans), ce qui suggère une persistance dans le temps de la sous-représentation des sujets âgés dans les essais cliniques spécifiques de ce cancer.

Au-delà de l'inclusion des sujets selon l'âge, il semble également important d'étudier l'inclusion des sujets fragiles. En effet, comme ceci a été développé dans l'introduction de cette thèse, les décisions de traitement en pratique courante doivent s'appuyer sur une évaluation plus globale incluant la qualité de vie et des facteurs cliniques, tels que le déclin cognitif, la dénutrition ou les troubles de la mobilité qui sont des facteurs prédictifs bien connus de la fragilité chez les sujets âgés atteints de cancer [108, 109]. Or, à notre connaissance, peu d'études ont investigué l'inclusion des sujets fragiles dans les essais cliniques. Sorbye *et al.* [110] ont évalué les principaux facteurs conduisant à l'exclusion des sujets des essais cliniques dans le CCRm dans trois hôpitaux : le score ECOG-PS était le premier critère avec 17 % des sujets non inclus dans les essais à cause d'un score ECOG-PS ≥ 2 suivi de l'âge (14 %) et des comorbidités (9 % pour les comorbidités cardiovasculaires et 11 % pour les autres comorbidités).

2.2. Objectif

Ce travail a été initié avec l'objectif de quantifier l'inclusion des sujets âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques évaluant les thérapies ciblées dans le traitement du CCRm. S'agissant du schéma d'étude, la réalisation d'une revue systématique de la littérature constituait le seul moyen d'étudier de façon exhaustive tous les essais cliniques de phase II et III conduits sur les thérapies ciblées d'intérêt et donc l'inclusion des sujets âgés et/ou fragiles dans des essais cliniques plus récents, conduits à distance des recommandations ICH.

2.3. Considérations méthodologiques

Pour démontrer la sous-représentation des sujets âgés dans les essais cliniques, une comparaison avec la proportion de sujets âgés dans la population générale atteinte d'un CCRm était indispensable. Cependant, les données requises pour cette analyse n'étaient pas disponibles dans le cadre du projet GLOBOCAN de l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer. En effet, seules les données pour les CCR non métastatiques sont accessibles depuis cette source. Nous avons donc utilisé les données du SEER qui incluaient des données épidémiologiques du CCRm. Ces données sont basées sur la population des Etats-Unis mais, selon les études de Bray *et al.* [4] et Torre *et al.* [111], les caractéristiques des patients atteints d'un CCR sont très similaires dans les régions ayant un moyen à haut indice de développement humain (Amérique du Nord, Europe, Australie, Nouvelle-Zélande et Japon), régions où les essais cliniques sont principalement conduits.

Notre évaluation de l'inclusion des patients âgés dans un essai clinique nécessitait de disposer de l'âge médian de la population d'étude, des âges minimum et maximum et de la proportion de patients de 65 ans et plus et de 75 ans et plus dans la population totale. Or, tout ou partie de ces données étaient manquantes dans tous les essais, à l'exception de l'essai AVEX conduit uniquement chez les patients âgés [45]. Nous avons donc dû contacter les auteurs des 53 autres essais pour demander les données manquantes relatives à l'âge. (Annexe 4) Pour l'évaluation de l'inclusion des patients fragiles dans les essais cliniques, nous avons prévu de recueillir de nombreuses variables tant parmi les critères d'exclusion des patients (métastases cérébrales, comorbidités) que parmi les caractéristiques des patients inclus (comorbidités ; Annexe 5). Néanmoins, dans la majorité des essais, la liste des comorbidités constituant un facteur d'exclusion n'était pas exhaustive dans les documents disponibles. De plus, dans les essais cliniques incluant des patients ayant des comorbidités, très peu rapportaient les résultats relatifs à ces critères. Au total, seule la proportion de patients selon le score ECOG-PS (ou le score de Karnofsky) était disponible dans suffisamment d'essais cliniques pour être analysable. Le score de Karnofsky peut être converti en score ECOG-PS selon Oken *et al.* [108] (Annexe 6). Le score ECOG-PS, même s'il ne peut pas à lui seul être un critère suffisant pour définir la fragilité, a donc été le marqueur de fragilité utilisé dans cette étude [68].

En accord avec les recommandations internationales sur les méta-analyses et les revues systématiques, le protocole de cette étude a fait l'objet d'un enregistrement préalable dans le registre Prospero sous le numéro CRD42015016163 (Annexe 7).

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Journal of Geriatric Oncology* en 2017.

2.4. Article

2.4.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était de quantifier l'inclusion des sujets âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques randomisés de phase II et III qui étudiaient les thérapies ciblées dans le traitement du CCRm.

Méthode

Une revue systématique de la littérature a été conduite à partir des bases de données bibliographiques Medline, Scopus, Cochrane Database et ISI Web of Science pour identifier tous les essais cliniques randomisés de phase II et III évaluant le bévacizumab, le cétuximab, le panitumumab, le régorafénib et l'aflibercept dans le traitement du CCRm. Deux auteurs ont indépendamment sélectionné les articles après lecture, dans un premier temps des titres et résumés puis, dans un second temps, du texte entier. Les mêmes auteurs ont ensuite extrait les données utiles à l'aide d'un formulaire standardisé. A chaque étape, un troisième auteur arbitrait en cas de désaccord. Une base de données a été spécialement conçue pour l'étude à l'aide du logiciel EpiInfoTM. Le protocole a été enregistré dans Prospero (CRD42015016163).

Résultats

Parmi les 1 369 publications identifiées par la recherche, 54 essais ont été inclus dans l'étude. Neuf (17 %) fixaient une limite d'âge supérieure et l'âge médian de la population incluse dans les essais était inférieure à 65 ans dans 50 essais (93 %). Vingt essais (37 %) excluaient les patients fragiles (score ECOG-PS ≤ 2) et une grande partie (entre 37,0 % et 83,3 %) excluait les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque non contrôlée, les patients traités par certains médicaments (en particulier les anticoagulants) et les patients présentant une altération de la clairance de la créatinine.

Conclusion

Les sujets âgés et/ou fragiles sont sous-représentés dans les essais cliniques étudiant les thérapies ciblées dans le CCRm. De plus, les patients âgés inclus dans les essais cliniques ne sont pas représentatifs de la population âgée générale présentant un CCRm à cause des nombreux critères d'exclusion. Les résultats des essais cliniques sur les thérapies ciblées ne peuvent être extrapolés qu'à une faible partie de la population âgée atteinte de CCRm, en relativement bonne santé. Des efforts doivent être menés pour mieux inclure les patients âgés dans les essais cliniques mais aussi pour inclure des patients âgés plus représentatifs de la population générale. Si l'inclusion de patients âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques de phase II et III semble difficile, la conduite d'essais cliniques spécifiquement conçus pour cette population est indispensable.

2.4.2. Article publié

Gouverneur A, Salvo F, Berdai D, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. 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 2017 Aug 22. doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.001.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Geriatric Oncology



Review article

Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review

Amandine Gouverneur^{a,b,c,*}, Francesco Salvo^{a,b,c}, Driss Berdaï^c, Nicholas Moore^{a,b,c},
Annie Fourier-Réglat^{a,b,c}, Pernelle Noize^{a,b,c}

^a Univ. Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

^b Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

^c CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Service de Pharmacologie médicale, F-33000 Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 March 2017

Received in revised form 23 June 2017

Accepted 9 August 2017

Available online xxxx

Keywords:

Review literature as topic
Molecular targeted therapy
Colorectal neoplasm
Neoplasm metastasis
Aged

ABSTRACT

Treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) has been modified since the launching of targeted therapies. Colorectal cancer (CRC) is common in elderly patients; their representation in randomized controlled trials (RCTs) is thus crucial. This study aimed to evaluate and quantify the inclusion of elderly/frail patients in RCTs of targeted therapies in mCRC.

A systematic review using Medline, Scopus, Cochrane Database and ISI Web of Science was performed to identify all phase II/III RCTs of bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib and aflibercept in mCRC until January 2015. Two reviewers independently performed studies selection, and data extraction. The protocol was registered in Prospero (CRD42015016163).

Among 1,369, identified publications, 54 RCTs were selected. Nine RCTs (17%) excluded elderly patients; median age of the included population was <65 years old in 50 RCTs (93%). Twenty RCTs (37%) excluded frail patients, and many RCTs excluded patients with uncontrolled hypertension or heart failure, patients treated with specific drugs (mainly anticoagulants), and patients with inadequate creatinine clearance.

Elderly/frail patients are underrepresented in RCTs studying targeted therapies in mCRC, and those elderly patients included in RCTs do not reflect well the general elderly population with mCRC because of the exclusion criteria. RCTs results concerning targeted therapies can be inferred only to relatively healthy elderly subjects.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1.	Introduction	0
2.	Methods	0
2.1.	Search Strategy and Selection Criteria	0
2.2.	Data Extraction	0
2.3.	Data Synthesis and Analysis	0
3.	Results	0
3.1.	Study Selection	0
3.2.	Characteristics of Included Studies	0
3.3.	Inclusion of Elderly Patients	0
3.4.	Inclusion of Frail Patients	0
4.	Discussion	0
5.	Conclusion	0

* Corresponding author at: Service de Pharmacologie Médicale, CHU et Université de Bordeaux, Zone Nord Carreire, Bâtiment 1A, Case 36, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.
E-mail address: amandine.gouverneur@u-bordeaux.fr (A. Gouverneur).

Acknowledgement	0
Contribution	0
Appendix A. Supplementary data	0
References	0

1. Introduction

Cancer is a major cause of morbidity and mortality worldwide [1]. This is expected to increase over the next few decades, partly due to the aging of the population. More specifically, colorectal cancer (CRC) is the third most frequent cancer [1,2]. The estimated number of new cases in 2012 was 1,360,600 with a median age at diagnosis of 68 years [3,4]. In the United States, while the risk of developing CRC for patients less than 65 years old is 17.9 per 100,000 persons, it increases to 201.1 cases per 100,000 in patients aged 65 or older. Moreover, 33.7% of cases are diagnosed among people aged 75 or older [4]. Epidemiological data from the general population with metastatic CRC (mCRC) are not available. Yet, as metastases frequently appear years after the diagnosis of the primary tumor (metachronous mCRC) [5], it is expected that the median age at the diagnosis of mCRC is even higher than that of CRC.

Since 2005, new drugs (targeted therapies) have been approved by US and European authorities for the treatment of mCRC: bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib and aflibercept [6,7]. According to guidelines, the standard of care in first-line mCRC treatment is a targeted therapy combined with conventional chemotherapy [6,7].

Elderly patients are generally underrepresented in randomized controlled trials (RCTs). In 2004, Talarico et al. [8] evaluated the inclusion of elderly patients in RCTs related to cancer therapy registered in the US Food and Drug Administration database and conducted between 1995 and 2002. In the 55 identified RCTs (7 for CRC), patients aged 65 years or older were significantly fewer than in the general population with cancer (36% vs. 60% respectively; $p < 0.001$). This underrepresentation was even worse in patients aged 75 years or older, which represented 9% of the RCTs population vs. 31% of the general population with cancer. During the same timeframe, Lewis et al. [9] found comparable differences for age (32% of patients aged ≥ 65 years in the RCTs vs. 61% in the general population) in 495 US National Cancer Institute-sponsored clinical trials. In this study, the difference in age was even greater for RCTs in the treatment of CRC.

Even if the underrepresentation of elderly patients is well admitted by the medical community, it has rarely been studied and quantified. To our knowledge, this was never investigated for RCTs of targeted therapies in mCRC. This question is important because the gap between the population included in RCTs and the general population with mCRC could impact the external validity of data resulting from these studies and their utilization to elaborate guidelines [7]. For these reasons, this systematic review aimed to evaluate and quantify the inclusion of elderly and/or frail patients in phase II and III RCTs that have studied targeted therapies available for the treatment of mCRC.

2. Methods

2.1. Search Strategy and Selection Criteria

Phase II or III RCTs on bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib and aflibercept in mCRC were identified by searching scientific publications in Medline, Scopus, Cochrane Database and ISI Web of Science, until January 2015 without language or date restriction (see search strategy in Appendix A). References of meta-analyses retrieved through the systematic search were checked for additional references (snowballing procedure). Studies were considered eligible if they met the following criteria: phase II or III RCTs, at least one arm treated

with specified targeted therapies, and evaluation of these targeted therapies in patients with mCRC for indications currently approved by US and European authorities.

Two independent reviewers (AG and PN) first screened the title and abstract of retrieved records. Studies considered meeting the eligibility criteria were selected for full-text review. A third independent reviewer (FS) resolved the disagreements between the two main reviewers. The protocol of this systematic review was registered in Prospero: international prospective register of systematic reviews (CRD42015016163).

2.2. Data Extraction

All available documents (main publication, *post-hoc* publications, study protocols, clinicaltrials.gov) were used for data extraction. AG extracted the information related to RCT characteristics (outcomes, recruitment period, treatment line, blinding, treatment arms, phase, primary tumor site, metastatic sites), inclusion and exclusion criteria, and patient characteristics, namely: age, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), gender, primary tumor site, metastatic sites, and comorbidities.

Median age, mean age, range, proportion of patients aged ≥ 65 years, and proportion of patients aged ≥ 75 years were extracted for each arm and for the overall population of each study eligible for this review. In case of missing data, the main investigator of the RCT was contacted to provide data about median age, range, number of patients aged 65 years or older and 75 years or older. An electronic database for the data extraction was created using EpiInfo™. PN reviewed and validated all extracted data.

2.3. Data Synthesis and Analysis

Frailty of included patients was evaluated through the ECOG-PS score. When only the Karnofsky score was available, a correspondence with the ECOG-PS was established according to Oken et al. [10].

As there is no consensus about elderly and frailty definitions in literature, we choose two cut-off points for analyses: aged < 65 vs. ≥ 65 years and aged < 75 vs. ≥ 75 years for elderly; and ECOG-PS < 1 vs. ≥ 1 and ECOG-PS < 2 vs. ≥ 2 for frailty.

A descriptive analysis was performed: number and proportion of patients in each category were presented for each of a selected characteristic. When RCT characteristics were described (e.g., inclusion and exclusion criteria), the denominator for descriptive statistics was the number of included RCTs; when patients' characteristics were described (e.g., ECOG-PS, primary tumor site), the denominator was the total number of included patients in all RCTs with available data. Overall population of each included study was considered. When this information was not available, the number of patients of each arm was summed.

The proportion of RCTs including patients with a median age ≥ 65 years or ≥ 75 years was calculated using the number of included RCTs as denominator. For all RCTs with available data, the proportion of patients aged ≥ 65 years or ≥ 75 years was calculated by using the number of included patients. The distribution of these proportions was described using the median, minimum and maximum. The proportions of patients aged ≥ 65 years or ≥ 75 years were also calculated by grouping the RCTs according to the year of first inclusion, and then compared to the proportion of elderly patients at CRC diagnosis estimated according to Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) in the US [4]. The same methodology was applied for the proportions of

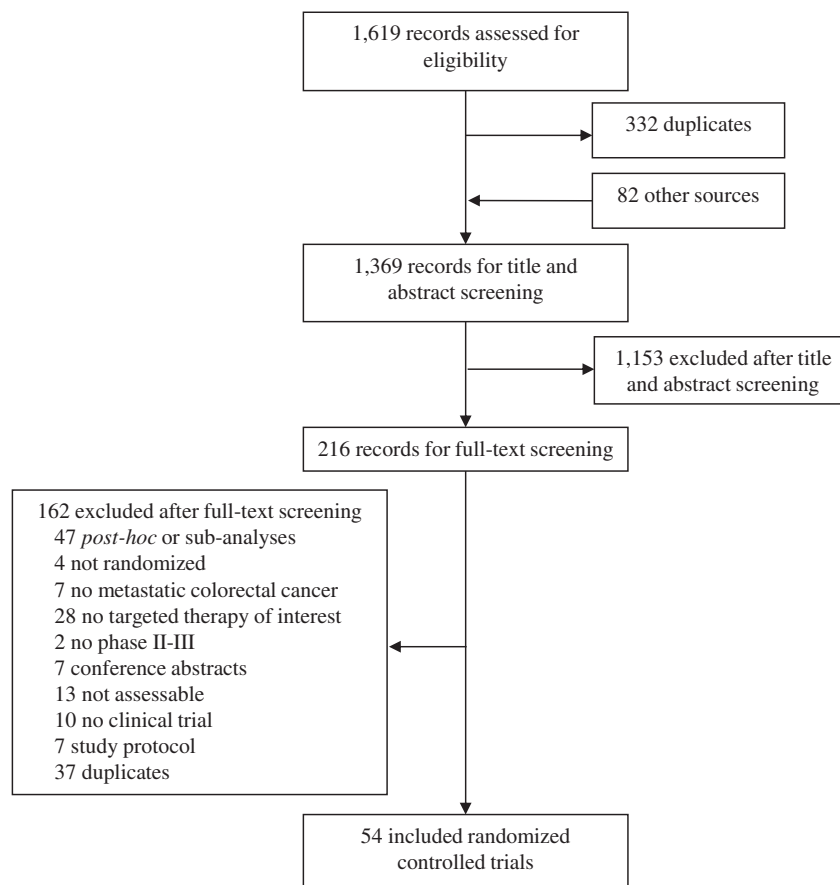


Fig. 1. Study selection flow chart.

RCTs or patients with the two cut-offs of ECOG-PS score defined above, except the comparison with SEER data.

All analyses were performed using SAS® (SAS Institute, v9.3, NC, USA).

3. Results

3.1. Study Selection

A total of 1619 records were identified through systematic review, and 82 through snowballing procedure. After eliminating duplicates, 1,369 records were screened for title and abstract review and 216 were selected for full-text screening. Of those, 162 were excluded because they did not meet all the inclusion criteria (see Appendix A for details), while 54 RCTs were eligible for the study (Fig. 1) [11–64]. Forty-seven supplementary articles related to these RCTs were identified, and used for data extraction (see Appendix A for details).

3.2. Characteristics of Included Studies

The main individual characteristics of the selected RCTs are reported in Appendix A. The publication dates ranged from 2003 to 2014 and 74.1% of the RCTs were published during the second half of this period (2009 to 2014). Forty-five (83.3%) were open-label, 6 (11.1%) were double-blind and, for 3 (5.6%), the blinding method was not reported. More than half (57.4%) of RCTs evaluated bevacizumab, while 22 (40.7%) and seven (13.0%) RCTs evaluated cetuximab and panitumumab, respectively. Afibercept and regorafenib were each studied in only one RCT. Almost three quarters of RCTs (72.2%) studied these drugs as first-line therapy in mCRC (Table 1).

3.3. Inclusion of Elderly Patients

Out of the 54 included RCTs, nine (16.7%) excluded elderly only according to age: one study excluded patients aged ≥ 70 years [25], six excluded those aged ≥ 75 years [22,30,39,42,57,64], and two those aged ≥ 80 years (Table 2) [53,63]. The main investigator of 53 RCTs was contacted, and 12 (22.6%) provided the requested data (one study reported all age data) [17]. The proportion of patients aged ≥ 65 years was available in 34 RCTs, and, overall, they represented 40.9% of the 15,578 included patients (Table 3). This proportion ranged from 17.8% to 100.0%, with a median value of 39.8%. With exception of two trials, which included only elderly or frail patients and thus included more than 80% of patients aged ≥ 65 years [17,36], the proportion of patients aged ≥ 65 years included in RCTs exceeded 50% in only one RCT [53]. When year of first inclusion was considered, and with the exception of the year 2000 which concerns only one RCT with only elderly and frail patients [36], the proportion of patients aged ≥ 65 years included in RCTs was much lower than that of around 70% estimated at CRC diagnosis in the US population according to SEER (Fig. 2). The proportion of patients aged ≥ 75 years was available in eighteen RCTs, and, overall, they represented 10.2% of the 8,310 patients (Table 3). This proportion ranged from 0.0% to 63.9%, with a median value of 8.3%. When year of first inclusion was considered, the maximal proportion of patients aged ≥ 75 years included in RCTs was 15.9%; while 75 years or older represented around 40% of patients at CRC diagnosis in the US population (Fig. 2).

3.4. Inclusion of Frail Patients

Regarding the exclusion criteria, 45 RCTs (83.3%) excluded patients with central nervous system metastases, and four (7.4%) patients with

Table 1
Main characteristics of the included randomized controlled trials.

	Included trials, n = 54 (%)
Phase	
II	22 (40.7)
III	32 (59.3)
Treatment line	
1st	39 (72.2)
2nd	7 (13.0)
1st or 2nd	1 (1.9)
2nd or subsequent	6 (11.1)
Not reported	1 (1.9)
Blinding	
Open-label	45 (83.3)
Double-blind	6 (11.1)
Not reported	3 (5.6)
Primary outcome	
Progression-free survival	25 (46.3)
Overall survival	12 (22.2)
Response rate	11 (20.4)
Other ^a	6 (11.1)
Primary tumor localization	
Colon only	1 (1.9)
Colon and rectum	53 (98.1)
Metastases ^b	
Liver only	4 (7.4)
Central nervous system excluded	45 (83.3)
Peritoneal excluded	4 (7.4)
Targeted therapy ^c	
Aflibercept	1 (1.9)
Bevacizumab	31 (57.4)
Cetuximab	22 (40.7)
Panitumumab	7 (13.0)
Regorafenib	1 (1.9)

^a Other includes: time to progression, safety, failure-free survival, conversion rate to radical resection for liver metastases.

^b Not mutually exclusive (e.g. a trial could exclude central nervous system and peritoneal metastases).

^c Clinical trials could evaluate two targeted therapies (e.g. bevacizumab versus cetuximab).

peritoneal metastases. Four RCTs (7.4%) included only patients with liver-limited metastases (Table 1). Concerning comorbidities, cardiovascular diseases (mainly uncontrolled hypertension [23 RCTs, 42.6%], uncontrolled heart failure [12, 22.2%] or recent stroke [6, 11.1%]), and biological abnormalities (e.g., inadequate or ≤ 40 mL/min creatinine clearance [30, 55.6%]) were formal exclusion criteria in most studies (88.9% and 83.3%, respectively). The use of at least one concomitant medication was considered as an exclusion criterion in 39 RCTs (72.2%), and concerned mainly anticoagulants (20, 37.0%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (17, 31.5%; Table 2).

More than one third (37.0%) of RCTs excluded frail patients based on ECOG-PS (score ≥ 2 , Table 2) [13–15,19,23,24,27–29,31,32,35,37,43,47,48,50,56,63,64]. Five RCTs (9.3%) included $>10\%$ of patients with an ECOG-PS ≥ 2 (missing data; 10 RCTs). When the proportion of patients was considered rather than the proportion of RCTs, 52.2% of the patients had an ECOG-PS of 0 (data available for 38 RCTs; n = 19,396 patients). When RCTs excluded patients with an ECOG-PS of 2, the proportion of patients with an ECOG-PS of 0 was 58.1%; it was 49.3% when this criterion was not applied (Table 3). When the year of first inclusion in RCTs was considered, the proportion of patients with an ECOG-PS ≥ 2 did not exceed 12.2% throughout the period (1998–2010; Fig. 3).

When the RCT design defined an upper age limit, 3.9% of patients had an ECOG-PS ≥ 2 ; this proportion was 4.8% when RCTs did not define an upper age limit. On the other hand, the RCTs with an upper age limit included more patients with an ECOG-PS 0 (61.5%) than RCTs without a maximum age limit (50.9%; Table 3). In RCTs with an upper age limit as exclusion criteria, the proportion of patients aged ≥ 65 years was comparable to that observed in RCTs without an upper age limit (41.7% vs. 40.7%). This was different for the proportion of patients

Table 2
Description of exclusion criteria of the included randomized controlled trials.

	Included trials, n = 54 (%)
Elderly	
Age over 70, 75 or 80 years	9 (16.7)
No limit	44 (81.5)
Missing data	1 (1.9)
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)	54 (100.0)
ECOG-PS >1	20 (37.0)
ECOG-PS >2	34 (63.0)
Serum hemoglobin	47 (87.0)
≤ 9 g/dL	25 (46.3)
≤ 10 g/dL	5 (9.3)
"Inadequate"	17 (31.5)
Creatinine clearance	45 (83.3)
≤ 60 mL/min	5 (9.3)
≤ 50 mL/min	10 (18.5)
≤ 30 or ≤ 40 mL/min	9 (16.7)
"Inadequate"	21 (38.9)
One or more cardiovascular disease	48 (88.9)
Congestive heart failure	23 (42.6)
Uncontrolled or New York Heart Association $\geq II$	12 (22.2)
New York Heart Association $\geq III$	2 (3.7)
No detailed value	9 (16.7)
Myocardial infarction	41 (75.9)
Less than 3 months	3 (5.6)
Less than 6 months	14 (25.9)
Less than 12 months	14 (25.9)
No delay	10 (18.5)
Cardiac arrhythmia	23 (42.6)
Hypertension	24 (44.4)
Uncontrolled or $>150/100$ mmHg	23 (42.6)
No detailed value	1 (1.9)
Stroke	17 (31.5)
Less than 6 months	6 (11.1)
Less than 12 months	2 (3.7)
No delay	9 (16.7)
Concomitant medications ^a	39 (72.2)
Anticoagulants	20 (37.0)
Full dose	7 (13.0)
Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs	17 (31.5)
Other conditions	
Other cancer	46 (85.2)

^a Not mutually exclusive (e.g. a trial could exclude patients treated by anticoagulant and patients treated by non-steroidal anti-inflammatory drugs).

aged ≥ 75 years that was lower in RCTs with an upper age limit as exclusion criteria than in RCTs without an upper age limit (4.1% vs. 11.7%; Table 3). There was no difference in the proportion of patients aged ≥ 65 years between RCTs excluding or not excluding patients with an ECOG-PS 2 (respectively 38.3% vs. 42.1%; Table 3).

4. Discussion

Since 1993, international guidelines recommend not to exclude patients from RCTs solely on age [65]. Twenty years later, our systematic

Table 3
Description of Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) and age of patients included in randomized controlled trials according to exclusion criteria.

Exclusion criteria	Included patients, %				
	ECOG-PS 0	ECOG-PS ≥ 1	ECOG-PS ≥ 2	Age ≥ 65	Age ≥ 75
Exclusion of patients with ECOG-PS 2	58.1	41.6	0.1	38.3	8.1
Exclusion of patients with ECOG-PS >2	49.3	50.5	6.5	42.1	10.3
Maximum age	61.5	38.4	3.9	41.7	4.1
No maximum age	50.9	49.0	4.8	40.7	11.7
Total	52.2	47.6	4.7	40.9	10.2

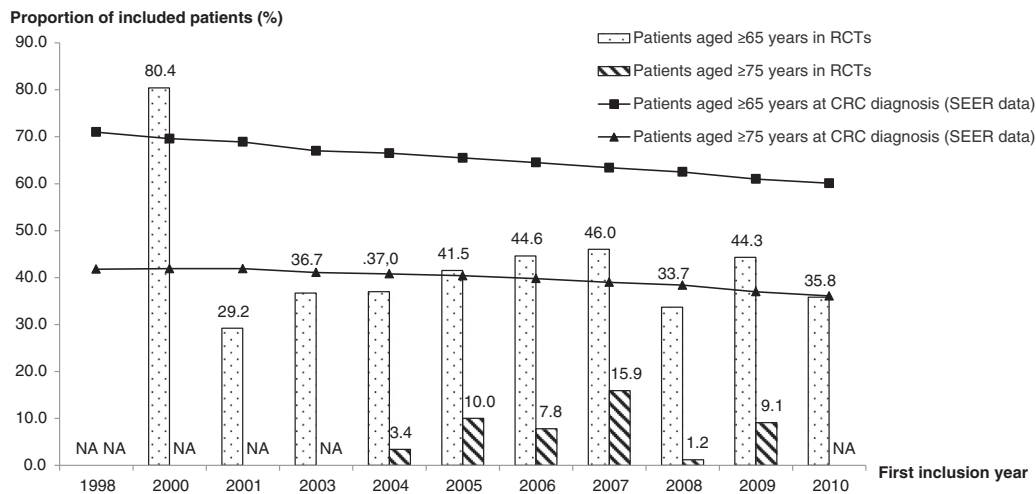


Fig. 2. Frequency of elderly patients included in randomized controlled trials according to the year of first inclusion. Results for 34 RCTs for patients ≥ 65 years (total population: 15,578 patients) and for 18 RCTs for patients ≥ 75 years (total population: 8,310 patients); SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; CRC: colorectal cancer; RCTs: randomized controlled trials; NA: not available.

review show that still too many RCTs define an upper age limit as exclusion criteria in a disease affecting mainly elderly population. Of the nine RCTs excluding elderly patients only on age, five were published in 2013 or 2014, and all began the inclusion of patients in the late 2000s, when health authorities already highlighted the lack of inclusion of elderly patients in RCTs.

CRC is a common cancer in the elderly population, and at least 60% of patients with a diagnosis of CRC are aged ≥ 65 [4]. Data on the median age of the general population at the diagnosis of mCRC are not available, but the median age of the general population at the diagnosis of non-metastatic CRC and synchronous mCRC was 68 years in 2013 [4]. As metastases frequently appear years after diagnosis of the primary tumor (metachronous mCRC) [5], it is expected that the age at the diagnosis of mCRC is even higher than 68 years. The present systematic review found that in 50 of the 54 selected RCTs, the median age of included patients was less than 65 years, making a substantial gap between RCTs and the real-life setting.

Jennens et al. [66] have shown that while the age of the CRC patients in the general population increased by about two years between 1982 and 2001 (from 68.4 to 70.2 years), that of clinical trials patients did not differ between these years (62.0 vs. 62.2 years). The present

systematic review showed that, when compared with the data of SEER for CRC, the gap between the age of patients included in RCTs, and that of the general population is still substantial and increases with age: patients aged ≥ 65 years represented around 40% of patients included in RCTs, and 65% of the general US population with CRC; patients aged ≥ 75 years represented 8% and 40%, respectively [4]. One limitation of this comparison between our results and SEER data could be that patients included in the 54 RCTs studied were recruited also outside the US. Unfortunately, all data required for this analysis were not available from the GLOBOCAN project (International Agency for Research on Cancer) that would have been more relevant to ensure a better comparability between source population of the 54 RCTs and epidemiologic data on CRC. Nevertheless, according to the studies of Bray et al. [1] and Torre et al. [2], the characteristics of patients with CRC are very similar across the most developed areas in the world (North America, Europe, Australia, New Zealand, and Japan) where the RCTs were mostly conducted. Moreover, in routine clinical practice, all patients with a diagnosis of mCRC will not be treated, so it would be more meaningful to compare results of this systematic review with the characteristics of the treated population rather than with the characteristics of patients with CRC. Yet, if some observational studies explored mCRC treatment

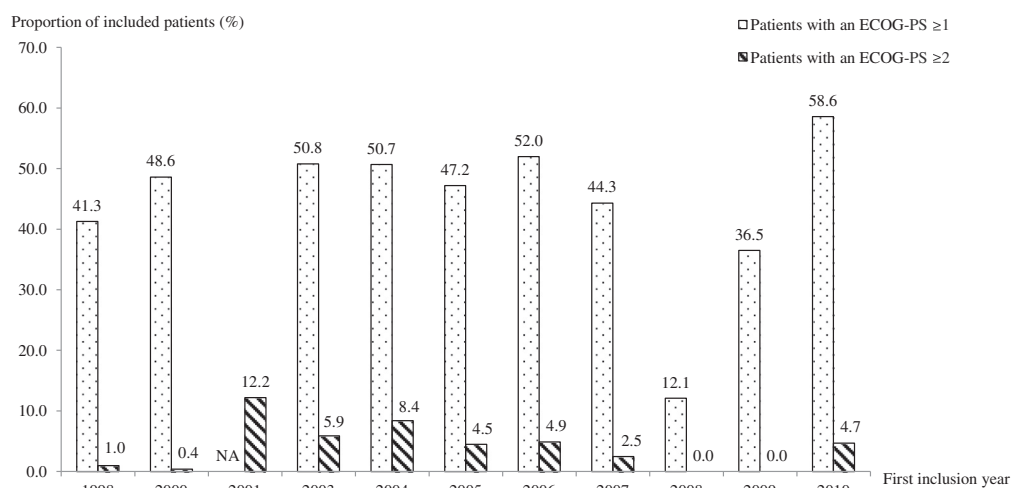


Fig. 3. Frequency of frail patients included in RCTs according to the year of first inclusion. Results for 38 RCTs for patients with ECOG ≥ 1 (total population: 19,396 patients) and for 44 RCTs for patients with ECOG ≥ 2 (total population: 23,457 patients); RCTs: randomized controlled trials; ECOG-PS: eastern cooperative oncology group performance status; NA: not available.

by targeted therapies, their results cannot be used as robust epidemiological data. Indeed, they are frequently monocentric, describe few patients and consider one targeted therapy [67–71].

On the whole, results concerning age of the present systematic review suggest that ICH recommendations were not followed by a better inclusion of elderly patients in RCTs. Indeed, when there was no maximum age limit for inclusion in the studied RCTs, the proportion of included patients aged at least 65 years was not higher, suggesting a more systematic recruitment of middle-aged subjects in RCTs or indirect elimination of the elderly through other exclusion criteria closely related to age (e.g., creatinine clearance under 60 mL/min).

Besides the exclusion of subjects according to age, it was also important to investigate the exclusion of frail patients. Indeed, treatment decisions in clinical practice rely on a more global evaluation including quality of life and clinical factors, such as cognitive decline, denutrition or mobility disorders that are well-known predictors of frailty in elderly patients with cancer [10,72]. Unfortunately, such factors are rarely available in data from RCTs. Even if ECOG-PS is not, on its own, an enough robust criterion to define frailty, it was the only clinical factor that was systematically collected. All data on comorbidities that were extracted were too heterogeneous to be used as a better surrogate of frailty. The exclusion of patients with ECOG-PS 2 was again highlighted in the present review with 37.0% of the RCTs that only included subjects with an ECOG-PS of 0 or 1, or subjects who can carry out an activity without significant physical constraints. In addition, when RCTs included subjects with ECOG-PS 2, these patients represented only 6.5% of the included population, while they represented at least 12% in observational studies on mCRC patients [67,71,73]. Besides ECOG-PS score, the present study found that other factors of frailty were very frequently considered as exclusion criteria: the presence of brain or peritoneal metastases, the presence of at least one uncontrolled cardiovascular comorbidity or anemia. Sorbye et al. [73] assessed the main factors leading to exclusion of patients from RCTs studying mCRC in three hospitals: ECOG-PS was first with 17% of patients not included in RCTs because of ECOG-PS ≥ 2 followed by age (14%) and comorbidities (9% for cardiovascular comorbidities and 11% for other comorbidities). The present study, which included only RCTs studying targeted therapies in mCRC, found that these exclusion criteria were even more frequent. Patients with ECOG-PS of 3 or 4 were excluded from all RCTs; 16.7% because of old age, and 100.0% because of comorbidities. With regard to cardiovascular comorbidities, it may be reasonable to systematically exclude patients with uncontrolled cardiovascular diseases from RCTs evaluating anti-VEGF treatment. Nevertheless, these comorbidities should represent formal contra-indications and not just precautions of use of these drugs in the summary of product characteristics. Moreover, such exclusions also applied to RCTs evaluating other targeted therapies like anti-EGFR drugs.

Exclusion criteria related to comorbidities and ECOG-PS reinforce the gap between patients evaluated in RCTs and those treated in routine clinical practice. If such criteria may be relevant for few RCTs evaluating as secondary endpoint the possibility of converting patients to metastases resectability [23,46,64], they are not so relevant for RCTs conducted in the palliative setting with the aim of improving PFS that represent the majority of the RCTs.

In this systematic review, only three trials did a *post-hoc* analysis in elderly and/or frail patients [74–76]. These *post-hoc* analyses showed an absence of difference for efficacy in older and/or frail patients and a similar safety profile. The methodology of these *post-hoc* analyses is not optimal because the initial RCTs were not designed to demonstrate the differences between older and younger patients or frail and not frail patients (the number needed to treat was irrelevant). Even if ICH-E7 guidelines state that 100 elderly patients in a RCT may be sufficient, experts question this recommendation and recommend instead including a population representing the entire spectrum of the elderly patient population [77]. Elderly patients represent a heterogeneous population and a strong evaluation of drugs in this population is a challenge.

Nevertheless, RCTs remain the gold standard in the evaluation of the efficacy and safety of a new drug. These RCTs could be adapted to the elderly and/or frail population by, for example, considering patient autonomy or quality of life as primary end point [78]. Nowadays, few RCTs evaluate specifically the elderly and/or frail population, as demonstrated in this systematic review with only two RCTs limited to these populations [17,36]. In the AVEX trial evaluating the addition of bevacizumab to capecitabine, Cunningham et al. [17] included only patients aged 70 years or older with no drastic inclusion criteria (ECOG-PS 0–2, creatinine clearance ≥ 30 mL/min). In this RCT, 63.9% of patients were aged 75 years or older and 7.9% had an ECOG-PS ≥ 2 . Moreover, more than 90% had at least one concomitant medication, 52.5% arterial hypertension and 6.1% a history of myocardial infarction. Despite this specific recruitment, this trial showed a significant increase in PFS in the bevacizumab arm, even among patients aged 75 years or older. If the overall survival (OS) was not significantly better, it tended to be longer among the bevacizumab arm. No major adverse effects were reported and frequencies of adverse events did not appear different from those reported in other RCTs. In the AVF2192g trial evaluating the addition of bevacizumab to 5-fluorouracil, Kabbinnar et al. [36] included only patients with at least one of the following criteria: age ≥ 65 years old, ECOG-PS 1 or 2, serum albumin ≤ 3.5 g/dL or prior abdominal/pelvic radiotherapy. In this RCT, 80.4% of patients were aged 65 years or older and around 7% had an ECOG-PS 2. If the PFS was significantly better in the bevacizumab arm, the OS was not significantly improved. Even if such data from RCTs specifically conducted in an elderly or frail population are useful to improve the management of these patients in clinical practice, they remain insufficient and concern only bevacizumab at this time. Efforts must be pursued to encourage the conduct of RCTs on these populations more systematically [7,79,80]. Indeed, the considerable underrepresentation of elderly and/or frail patients shown in the present systematic review reinforces the uncertainty of benefit-risk ratio assessment of treatment strategies in these patients. To date, because of little available data from specific RCTs and observational studies, guidelines are mostly based on pooled or stratified analyses of RCTs, the results of which can be challenged by the scarcity of relevant patients. Recently, ramucirumab was approved for the mCRC treatment by US authorities. The phase III RCT for this approval included only patients with ECOG-PS 0 or 1 and the median age was 62 years (with 40% of patients aged 65 years or older) [81]. Tournigand et al. [82] evaluated erlotinib for maintenance therapy in mCRC and included only patients aged between 18 and 80 years old. The median age was 63 years with 26% of patients aged 70 years or older; only 4% of patients had an ECOG-PS 2. These data from the last RCTs are consistent with our results and show the long way still to be covered.

5. Conclusion

The inclusion in RCTs of mCRC patients more representative of those susceptible to be treated after marketing is still largely insufficient. This gap between general population with mCRC and patients included in RCTs highlights the question of the applicability of RCT results in a real-life setting where elderly and/or frail patients would be treated frequently by targeted therapies [68–70]. This situation must be improved to guide decision-making better and recommend or not innovative anticancer therapies in elderly and/or frail patients. In this context, the inclusion of the entire spectrum of the future treated population in phase III RCTs seems a reasonable option. If phase III studies are not the optimum setting, studies should be specifically designed to address the elderly and frail population and consider different doses or treatment schedules which may be appropriate [51,52,83]. Moreover, pharmacovigilance monitoring and observational studies could help in gathering robust data for a more appropriate evaluation of the benefit-risk ratio of targeted therapies used in mCRC in elderly and/or frail patients in routine clinical practice [84].

Acknowledgement

The authors want to thank Eduardo Diaz-Rubio for the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD Group), Efrat Dotan, Benjamin Lacas, Alfredo Falcone, Chiara Cremolini, Taryn Boucher, Nancy Kemeny, Matt Seymour, Vicky Napp, Sarah Brown, and Kjell Magne Tveit for the data provided.

Author Contributions

Study concepts: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Pernelle Noize. Study design: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Pernelle Noize. Data acquisition: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Pernelle Noize. Quality control of data and algorithms: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Pernelle Noize.

Data analysis and interpretation: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Driss Berdai, Nicholas Moore, Annie Fourier-Réglat, Pernelle Noize.

Statistical analysis: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Pernelle Noize.

Manuscript preparation: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Pernelle Noize.

Manuscript editing: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Annie Fourier-Réglat, Pernelle Noize.

Manuscript review: Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Driss Berdai, Nicholas Moore, Annie Fourier-Réglat, Pernelle Noize

Disclosures and Conflict of Interest Statement

The authors declared no conflicts of interest related to this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2017.08.001>.

References

- [1] Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13:790–801. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70211-5).
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21262>.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21332>.
- [4] Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; March 2017 [Based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site]. [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/sections.html].
- [5] Del Rio M, Mollevi C, Vezzio-Vie N, Bibeau F, Ychou M, Martineau P. Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PLoS One* 2013;8:e74599. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074599>.
- [6] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386–422. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
- [7] Papamichael D, Audisio R, Glimelius B, de Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015;26:463–76. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu253>.
- [8] Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22:4626–31. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.02.175>.
- [9] Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;21:1383–9.
- [10] Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
- [11] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.
- [12] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zabel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22:1535–46.
- [13] Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol* 2008;19:1288–92.
- [14] Brodowicz T, Ciuleanu TE, Radosavljevic D, Shacham-Shmueli E, Vrbancic D, Plate S, et al. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study. *Ann Oncol* 2013;24:1769–77. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt116>.
- [15] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58–64. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.201>.
- [16] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
- [17] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocivirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077–85. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70154-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70154-2).
- [18] Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17:15–25. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0249>.
- [19] Dotan E, Meropol NJ, Burtneis B, Denlinger CS, Lee J, Mintzer D, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab with or without bevacizumab as front-line therapy for metastatic colorectal cancer: A Fox Chase extramural research study. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:562–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-012-9368-3>.
- [20] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1346–55. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu141>.
- [21] Douillard JY, Zemelka T, Fountzilas G, Barone C, Schlichting M, Hightway J, et al. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: the randomized phase II FUTURE study. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:14–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.11.009> [e1].
- [22] Ducreux M, Adenis A, Pignon J-P, François E, Chaffert B, Ichanté JL, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCCLC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer* 2013;49:1236–45.
- [23] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25:1018–25. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu088>.
- [24] Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
- [25] Galal KM, Abdelsalam M, Fawzy EE, Mansour S, Zaghloul K, Mohamed EM. Role of bevacizumab as post-progression maintenance therapy in metastatic colon cancer. *J Med Sci* 2008;8:452–60. <http://dx.doi.org/10.3923/jms.2008.452.460>.
- [26] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.
- [27] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303–12.
- [28] Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C, Feng F-Y, Wang L-W, Shen L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. *Chin J Cancer* 2011;30:682–9.
- [29] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672–80.
- [30] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065–75.
- [31] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523–9.
- [32] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- [33] Hurwitz H, Mitchell EP, Cartwright T, Kwok A, Hu S, McKenna E, et al. A randomized, phase II trial of standard triweekly compared with dose-dense biweekly capecitabine plus oxaliplatin plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: XELOX-A-DVS (dense versus standard). *Oncologist* 2012;17:937–46. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0071>.

- [34] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040–8.
- [35] Kabbani F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5.
- [36] Kabbani F, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
- [37] Kato S, Andoh H, Gamoh M, Yamaguchi T, Murakawa Y, Shimodaira H, et al. Safety verification trials of mFOLFIRI and sequential IRIS + bevacizumab as first- or second-line therapies for metastatic colorectal cancer in Japanese patients. *Oncology* 2012;83:101–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000339541>.
- [38] Kemeny NE, Jarnagin WR, Capanu M, Fong Y, Gewirtz AN, DeMatteo RP, et al. Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:884–9.
- [39] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1403108>.
- [40] Madajewicz S, Waterhouse DM, Ritch PS, Khan MQ, Higby DJ, Leichman CG, et al. Multicenter, randomized phase II trial of bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, gemcitabine (FFG) versus bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX4) as first-line therapy for patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012;30:772–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-010-9598-9>.
- [41] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. 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* 2011;377:2103–14.
- [42] Moosmann N, Von Weikertal LF, Vehler-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KKK-0104 – a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011;29:1050–8.
- [43] Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol* 2010;16:3133–43.
- [44] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI (+/–) panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:107–16. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt523>.
- [45] Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569–79. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70118-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70118-4).
- [46] Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the new EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601–11.
- [47] Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, Bienvu B, Harker WG, Birchfield G, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:101–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.05.006>.
- [48] Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557–61.
- [49] Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol* 2013;24:1580–7. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt028>.
- [50] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240–7. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.53.2473>.
- [51] Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749–59.
- [52] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakar YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311–9.
- [53] Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012;106:453–9.
- [54] Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batziou S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78:376–81.
- [55] Tebbutt NC, Wilson K, Gebisi VJ, Cummins MM, Zannino D, Van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191–8.
- [56] Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563–72.
- [57] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755–62. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.38.0915>.
- [58] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chien CRC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- [59] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy – refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
- [60] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. 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* 2012;30:3499–506.
- [61] Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:631–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70106-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70106-8).
- [62] Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III “Stop and Go” study results—a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85:328–35. <http://dx.doi.org/10.1159/000355914>.
- [63] Yamada Y, Takahara D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1278–86. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70490-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70490-x).
- [64] Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931–8.
- [65] International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Studies in support of special populations: geriatrics E7. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf. 1993.
- [66] Jennens R, Giles G, Fox R. Increasing underrepresentation of elderly patients with advanced colorectal or non-small-cell lung cancer in chemotherapy trials. *Intern Med J* 2006;36:216–20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01033.x>.
- [67] Fourrier-Réglat A, Smith D, Rouyer M, Bénichou J, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2014;9:311–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-013-0296-3>.
- [68] Rouyer M, Fourrier-Réglat A, Smith D, Bécouarn Y, Guimbaud R, Tubiana-Mathieu N, et al. Effectiveness and safety of first-line bevacizumab plus FOLFIRI in elderly patients with metastatic colorectal cancer: results of the ETNA observational cohort. *J Geriatr Oncol* 2016;7:187–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2016.03.004>.
- [69] Shankaran V, Mummy D, Koepf L, Bansal A, Mirick DK, Yu E, et al. Survival and lifetime costs associated with first-line bevacizumab use in older patients with metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2014;19:892–9. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0209>.
- [70] Tsai H, Marshall J, Weiss S, Huang C, Warren J, Freedman A, et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. *Ann Oncol* 2013;24:1574–9. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt019>.
- [71] Parakh S, Wong H, Rai R, Ali S, Field K, Shapiro J, et al. Patterns of care and outcomes for elderly patients with metastatic colorectal cancer in Australia. *J Geriatr Oncol* 2015;6:387–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.06.001>.
- [72] Ward P, Hecht JR, Wang HJ, Dichmann R, Liem AKD, Chan D, et al. Physical function and quality of life in frail and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with capecitabine and bevacizumab: an exploratory analysis. *J Geriatr Oncol* 2014;5:368–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2014.05.002>.
- [73] Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Björkman N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer* 2009;115:4679–87. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24527>.
- [74] Asmis T, Powell E, Karapetis C, Jonker D, Tu D, Jeffery M, et al. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC)—results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. *Ann Oncol* 2011;22:118–26. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq309>.
- [75] Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R, Marshall J, Mitchell E, Zhang X, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer* 2009;115:2617–29.
- [76] Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes R, Cassidy J, Van Hazel G, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised

- controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann Oncol* 2012;23:1531–6.
- [77] International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guidance for industry E7 studies in support of special populations: geriatrics questions and answers. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm189544.pdf>; 2012.
- [78] Aparicio T, Pamoukdjian F, Quéro L, Manfredi S, Wind P, Paillaud E. Colorectal cancer care in elderly patients: unsolved issues. *Dig Liver Dis* 2016;48:1112–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.011>.
- [79] Rosati G, Aprile G, Cardellino GG, Avallone A. A review and assessment of currently available data of the EGFR antibodies in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2016.01.006>.
- [80] Scialfani F, Cunningham D. Bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2014;5:78–88.
- [81] Tabernero J, Yoshino T, Cohn A, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499–508. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70127-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70127-0).
- [82] Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, Scheithauer W, Vernerey D, Mésange P, et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1493–505. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00216-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00216-8).
- [83] Winther SB, Jørgensen TL, Pfeiffer P, Qvortrup C. Can we predict toxicity and efficacy in older patients with cancer? Older patients with colorectal cancer as an example. *ESMO Open* 2016;1:e000021. <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000021>.
- [84] Seruga B, Templeton AJ, Badillo FEV, Ocana A, Amir E, Tannock IF. Under-reporting of harm in clinical trials. *Lancet Oncol* 2016;17:e209–19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00152-2).

Supplementary material

Gouverneur A, *et al.*

Table of contents

1. Search terms
2. Studies excluded after full-text review: reasons for exclusion
3. Table 1. Summary of characteristics of the 54 randomized controlled trials included in the systematic review

References

1. Search terms

#1 (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("colon"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colon cancer"[All Fields]))

#2 (("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastasis"[All Fields]) OR (advanced[All Fields] AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) OR ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]))

#3 (("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields] OR (rhuMab[All Fields] AND ("vascular endothelial growth factor a"[MeSH Terms] OR "vascular endothelial growth factor a"[All Fields] OR "vegfr"[All Fields]))) OR ("cetuximab"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[All Fields] OR "imc c225"[All Fields]) OR ("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields] OR ABX-EGF[All Fields]) OR ("regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[All Fields] OR "bay 73 4506"[All Fields]) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[All Fields] OR "ave 0005"[All Fields] OR "vegfr trap"[All Fields]))

#4 (("Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "Randomised Controlled trials"[All Fields] OR "Randomized Controlled trials"[All Fields]) AND Phase[All Fields] AND (II[All Fields] OR III[All Fields]))

#5 (#1 AND #2 AND #3 AND #4)

2. Studies excluded after full-text review: reasons for exclusion

One hundred and sixty-two records were excluded after full-text analysis: 47 because it was a *post-hoc* or sub-analysis of included clinical trials[1–47], four because clinical trials were not randomized[48–51], seven because it was not about metastatic colorectal cancer or exclusively metastatic colorectal cancer[52–58], 28 because it evaluated other targeted therapies[59–86], two because it was a other phase[87,88], seven because we have only a conference abstract[89–95], 13 because full-text were not assessable[96–108], ten because it was not a clinical trial[109–118], seven because it was only study protocol[119–125] and 37 because it was a duplicate[126–162].

Table 1. Summary of characteristics of the 54 randomized controlled trials included in the systematic review

Publication year	First author	Median and/or mean age [range]	Treatment arms	No of patients	Phase	Blinding	Treatment line	Primary outcome	Elderly / frail excluded*
2003	Kabbinavar <i>et al.</i> [163]	NA	FU + LV	36	II	Double-blind	1 st	TTP / RR	Yes
			Bevacizumab 5 mg/kg + FU + LV	35					
			Bevacizumab 10 mg/kg + FU + LV	33					
2004	Cunningham <i>et al.</i> [164]	59 (median) [26 - 84]	Cetuximab + irinotecan	218	III	Open-label	2 nd or more	RR	No
	Hurwitz <i>et al.</i> [165]	NA [21 - 86]	Cetuximab	111	III	Double-blind	1 st	OS	Yes
			IFL + placebo	411					
2005	Kabbinavar <i>et al.</i> [166]	NA	IFL + bevacizumab	402	II	Double-blind	1 st	OS	No
			FU + LV + placebo	105					
			FU + LV + bevacizumab	104					
2007	Fuchs <i>et al.</i> [167]	NA [32 - 84]	FOLFIRI + bevacizumab	57	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
	Giantonio <i>et al.</i> [168]	NA [21 - 85]	mIFL + bevacizumab	60	III	Open-label	2 nd	OS	No
			FOLFOX4 + bevacizumab	286					
			FOLFOX4	291					
	Jonker <i>et al.</i> [169]	63.2 (median) [28.6 - 88.1]	Bevacizumab	243	III	Open-label	2 nd or more	OS	No
			Cetuximab + BSC	287					
	Saltz <i>et al.</i> [170]	NA [24 - 86]	BSC	285	II	Open-label	2 nd or more	TTP	Yes
			Cetuximab + bevacizumab + irinotecan	43					
	Van Cutsem <i>et al.</i> [171]	62 (median) 61.3 (mean) [27 - 83]	Cetuximab + bevacizumab	40	III	Open-label	3 rd or 4 th	PFS	No
			Panitumumab + BSC	231					
			BSC	232					
2008	Borner <i>et al.</i> [172]	62 (median) [37 - 81]	Cetuximab + bevacizumab + irinotecan	40	II	Open-label	1 st	RR	Yes
			XELOX	37					
	Galal <i>et al.</i> [173]	59.7 (median) [39 - 70]	XELOX + cetuximab	37	II	NA	2 nd	RR	Yes
			Chemotherapy + bevacizumab	16					
			Chemotherapy	17					

Table 1. Continued

Publication year	First author	Median and/or mean age [range]	Treatment arms	No of patients	Phase	Blinding	Treatment line	Primary outcome	Elderly / frail excluded*
2008 (continued)	Hecht <i>et al.</i> [174]	60.4 (mean) [22 - 89]	Oxaliplatin based chemotherapy + panitumumab + bevacizumab	413	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			Oxaliplatin based chemotherapy + bevacizumab	410					
			Irinotecan based chemotherapy + panitumumab + bevacizumab	115					
			Irinotecan based chemotherapy + bevacizumab	115					
	Hochster <i>et al.</i> [175]	NA [30 - 85]	mFOLFOX6 + bevacizumab	71	II	Open-label	1 st	Safety	Yes
			bFOL + bevacizumab	70					
			CAPOX + bevacizumab	72					
	Sobrero <i>et al.</i> [176]	62 (median) [21 - 90]	Cetuximab + irinotecan	648	III	Open-label	2 nd	OS	No
			Irinotecan	650					
2009	Tol <i>et al.</i> [177]	NA [27 - 83]	CAPOX + bevacizumab + cetuximab	368	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			CAPOX + bevacizumab	368					
	Van Cutsem <i>et al.</i> [178]	59.9 (mean) [19 - 84]	Cetuximab + FOLFIRI	599	III	Open-label	1 st	PFS	No
			FOLFIRI	599					
2010	Kemeny <i>et al.</i> [179]	NA	No bevacizumab	38	II	Open-label	1 st or more	TTP	No
			Bevacizumab	35					
	Madajewicz <i>et al.</i> [180]	63 (median) [28 - 81]	FFG	24	II	Open-label	1 st	RR	No
			FOLFOX4	24					
			FFG + bevacizumab	18					
			FOLFOX4 + bevacizumab	18					
	Ocvirk <i>et al.</i> [181]	NA	FOLFOX6 + cetuximab	77	II	Open-label	1 st	PFS	Yes
			FOLFIRI + cetuximab	74					

Table 1. Continued

Publication year	First author	Median and/or mean age [range]	Treatment arms	No of patients	Phase	Blinding	Treatment line	Primary outcome	Elderly / frail excluded*
	Stathopoulos <i>et al.</i> [182]	NA [30 - 87]	FU/LV/irinotecan + bevacizumab FU/LV/irinotecan	114 108	III	NA	1 st	RR/survival rate	No
	Tebbutt <i>et al.</i> [183]	67 (median) [32 - 86]	Capecitabine Capecitabine + bevacizumab Capecitabine + bevacizumab + mitomycin	156 157 158	III	Open-label	1 st	PFS	No
2011	Bokemeyer <i>et al.</i> [184]	61 (median) [24 - 82]	FOLFOX4 Cetuximab + FOLFOX4	168 169	II	Open-label	1 st	RR	No
	Cassidy <i>et al.</i> [185]	NA [18 - 86]	Bevacizumab + FOLFOX4 or XELOX Placebo + FOLFOX4 or XELOX	699 701	III	Double-blind	1 st	PFS	Yes
	Guan <i>et al.</i> [186]	NA [22 - 77]	mIFL mIFL+ bevacizumab	64 139	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
	Maughan <i>et al.</i> [187]	NA	Continuous chemotherapy Continuous chemotherapy + cetuximab Intermittent chemotherapy	815 815 815	III	Open-label	1 st	OS	No
	Moosmann <i>et al.</i> [188]	63 (median) [32 - 77]	CAPIRI + cetuximab CAPOX + cetuximab	93 92	II	Open-label	1 st	RR	Yes
2012	Diaz-Rubio <i>et al.</i> [189]	NA [30 - 82]	Bevacizumab + XELOX Bevacizumab	239 241	III	Open-label	1 st	RR	No
	Dotan <i>et al.</i> [190]	59 (median) [42 - 78]	Cetuximab + bevacizumab + CAPOX Cetuximab + CAPOX	12 11	II	Open-label	1 st	RR	Yes
	Grothey <i>et al.</i> [191]	60.5 (mean) [22 - 85]	Regorafenib Placebo	505 255	III	Double-blind	2 nd or more	OS	Yes

Table 1. Continued

Publication year	First author	Median and/or mean age [range]	Treatment arms	No of patients	Phase	Blinding	Treatment line	Primary outcome	Elderly / frail excluded*
2012 (continued)	Hurwitz <i>et al.</i> [192]	60.7 (mean) [18 - 86]	XELOX q3w + bevacizumab q3w	217	II	Open-label	1 st	PFS	No
			XELOX q2w + bevacizumab q2w	218					
	Kato <i>et al.</i> [193]	NA [31 - 77]	IRIS + bevacizumab	30	II	NA	1 st or 2 nd	Safety	Yes
			mFOLFIRI + bevacizumab	30					
	Saltz <i>et al.</i> [194]	62 (mean) [31.8 - 86.9]	mFOLFOX6 + bevacizumab	124	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			FOLF + bevacizumab + cetuximab	123					
	Souglakos <i>et al.</i> [195]	NA [26 - 80]	FOLFIRI + bevacizumab	167	II	Open-label	1 st	PFS	No
			CAPIRI + bevacizumab	166					
	Tveit <i>et al.</i> [196]	61.8 (median) [24.1 - 74.9]	FLOX	185	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			Cetuximab + FLOX	194					
			Cetuximab continuous + FLOX intermittent	187					
2013	Van Cutsem <i>et al.</i> [197]	59.8 (mean) [19 - 86]	Placebo FOLFIRI	614	III	Double-blind	2 nd	OS	No
			Aflibercept FOLFIRI	612					
	Bennouna <i>et al.</i> [198]	62 (mean) [21 - 84]	Bevacizumab + FOLFOX or FOLFIRI	409	III	Open-label	2 nd	OS	No
			FOLFOX or FOLFIRI	411					
	Brodowicz <i>et al.</i> [199]	NA [30 - 80]	Cetuximab q1w + FOLFOX4	75	II	Open-label	1 st	RR	Yes
			Cetuximab q2w + FOLFOX4	77					
	Cunningham <i>et al.</i> [200]	76 [70 - 87]	Bevacizumab + capecitabine	140	III	Open-label	1 st	PFS	No (only elderly included)
			Capecitabine	140					
	Ducreux <i>et al.</i> [201]	NA [24 - 75]	Bevacizumab + XELIRI	72	II	Open-label	1 st	PFS	Yes
			Bevacizumab + FOLFIRI	73					

Table 1. Continued

Publication year	First author	Median and/or mean age [range]	Treatment arms	No of patients	Phase	Blinding	Treatment line	Primary outcome	Elderly / frail excluded*
2013 (continued)	Schmiegel <i>et al.</i> [202]	NA [27 - 84]	CAPOX + bevacizumab	127	II	Open-label	1 st	PFS	No
			mCAPIRI + bevacizumab	128					
	Seymour <i>et al.</i> [203]	NA [NA]	Irinotecan	230	III	Open-label	1 st or more	OS	No
			Irinotecan + panitumumab	230					
	Yalcin <i>et al.</i> [204]	57.2 (mean) [25 - 82]	Bevacizumab + XELOX maintenance therapy	62	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			Bevacizumab + capecitabine maintenance therapy	61					
	Yamada <i>et al.</i> [205]	NA [33 - 79]	Bevacizumab + mFOLFOX6	255	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			Bevacizumab + S-1 + oxaliplatin	256					
	Ye <i>et al.</i> [206]	NA [26 - 75]	Cetuximab + mFOLFOX6 or FOLFIRI	70	III	Open-label	1 st	Conversion rate to liver metastasis resection	Yes
			mFOLFOX6 or FOLFIRI	68					
2014	Douillard <i>et al.</i> [207]	60.5 (mean) [29 - 84]	UFOX + cetuximab	152	II	Open-label	1 st	PFS	No
			FOLFOX4 + cetuximab	150					
	Douillard <i>et al.</i> [208]	60.9 (mean) [NA]	Panitumumab + FOLFOX4	593	III	Open-label	1 st	PFS	No
			FOLFOX4	590					
	Folprecht <i>et al.</i> [209]	NA [NA]	Cetuximab + FOLFOX6	56	II	Open-label	1 st	RR	Yes
			Cetuximab + FOLFIRI	55					
	Heinemann <i>et al.</i> [210]	NA [27 - 79]	FOLFIRI + cetuximab	297	III	Open-label	1 st	RR	Yes
			FOLFIRI + bevacizumab	295					
	Loupakis <i>et al.</i> [211]	61 (median) [29 - 75]	FOLFIRI + bevacizumab	256	III	Open-label	1 st	PFS	Yes
			FOLFOXIRI + bevacizumab	252					

Table 1. Continued

Publication year	First author	Median and/or mean age [range]	Treatment arms	No of patients	Phase	Blinding	Treatment line	Primary outcome	Elderly / frail excluded*
2014 (continued)	Peeters <i>et al.</i> [212]	NA [28 - 86]	FOLFIRI + panitumumab KRAS WT	303	III	Open-label	2 nd	OS/PFS	No
			FOLFIRI KRAS WT	294					
			FOLFIRI + panitumumab KRAS MT	238					
			FOLFIRI KRAS MT	248					
	Price <i>et al.</i> [213]	NA [NA]	Panitumumab	499	III	Open-label	3 rd or more	OS	No
			Cetuximab	500					
	Primrose <i>et al.</i> [214]	NA [NA]	Chemotherapy	128	III	Open-label	1 st	PFS	No
			Chemotherapy + cetuximab	129					
	Schwartzberg <i>et al.</i> [215]	61 (mean) [23 - 82]	mFOLFOX6 + panitumumab	142	II	Open-label	1 st	PFS	Yes
			mFOLFOX6 + bevacizumab	143					
	Wasan <i>et al.</i> [216]	NA [NA]	Cetuximab + FOLFOX continuous	114	II	Open-label	1 st	PFS	No
			Cetuximab + FOLFOX intermittent	112					

*Higher limit of age or exclusion of patients with ECOG >1.

bFOL: 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; BSC: best supportive care; CAPIRI: capecitabine and irinotecan; CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; FFG: 5-fluorouracil, leucovorin and gemcitabine; FLOX: 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; FOLF: 5-fluorouracil and leucovorin; FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan; FOLFOX: 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan; FU: 5-fluorouracil; IFL: 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan; IRIS: irinotecan and S-1; LV: leucovorin; mCAPIRI: modified CAPIRI; mFOLFIRI: modified FOLFIRI; mFOLFOX: modified FOLFOX; mIFL: modified IFL; UFOX: uracil, tegafur, leucovorin and oxaliplatin; XELIRI: capecitabine and irinotecan; XELOX: capecitabine and oxaliplatin. NA, not available; NOS: Not otherwise specified; TTP: time to progression; RR: response rate; PFS: progression free survival; OS: overall survival; WT: wild-type; MT: mutant type; Cetuximab q1w: cetuximab 400 mg/m² 1st week followed by 250 mg/m² per week; Cetuximab q2w: cetuximab 500 mg/m² every 2 week; Bevacizumab q2w: bevacizumab 5 mg/kg every 2 week; Bevacizumab q3w: bevacizumab 7.5 mg/kg every 3 weeks.

References

- [1] Adams RA, Meade AM, Madi A, Fisher D, Kay E, Kenny S, et al. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. *Br J Cancer* 2009;100:251–8.
- [2] Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–34.
- [3] Asmis T, Powell E, Karapetis C, Jonker D, Tu D, Jeffery M, et al. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC)--results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. *Ann Oncol* 2011;22:118–26. doi:10.1093/annonc/mdq309
- [4] Bates DO, Catalano PJ, Symonds KE, Varey AH, Ramani P, O'Dwyer PJ, et al. Association between VEGF splice isoforms and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2012;18:6384–91. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-2223
- [5] Bethke A, Kuhne K, Platzek I, Stroszczynski C. Neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases is associated with altered contrast enhancement on computed tomography. *Cancer Imaging* 2011;11:91–9. doi:10.1102/1470-7330.2011.0015
- [6] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71.
- [7] Bruhn MA, Townsend AR, Khoon Lee C, Shivasami A, Price TJ, Wrin J, et al. Proangiogenic tumor proteins as potential predictive or prognostic biomarkers for bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014;135:731–41. doi:10.1002/ijc.28698
- [8] Carter HE, Zannino D, John Simes R, Schofield DJ, Howard K, Zalberg JR, et al. The cost effectiveness of bevacizumab when added to capecitabine, with or without mitomycin-C, in first line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the Australasian phase III MAX study. *Eur J Cancer* 2014;50:535–43. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.028
- [9] De Bruijn MT, Raats DA, Tol J, Hinrichs J, Teerenstra S, Punt CJ, et al. Combined KRAS and TP53 mutation status is not predictive in CAPOX-treated metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011;31:1379–85.
- [10] Douillard J, Oliner K, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–34.
- [11] Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. 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* 2010;28:4697–705.
- [12] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38–47.
- [13] Harbison CT, Horak CE, Ledine JM, Mukhopadhyay P, Malone DP, O'Callaghan C, et al. Validation of companion diagnostic for detection of mutations in codons 12 and 13 of the KRAS gene in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of the NCIC CTG CO.17 trial. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:820–7. doi:10.5858/arpa.2012-0367-OA
- [14] Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2009;14:22–8. doi:10.1634/theoncologist.2008-0213
- [15] Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502–8.
- [16] Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R, Marshall J, Mitchell E, Zhang X, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: Findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer* 2009;115:2617–29.

- [17] Jonker DJ, Karapetis CS, Harbison C, O'Callaghan CJ, Tu D, Simes RJ, et al. Epiregulin gene expression as a biomarker of benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014;110:648–55. doi:10.1038/bjc.2013.753
- [18] Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, Hanson JE, O'Callaghan CJ, Marginean C, et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clin Cancer Res* 2014;20:744–53. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-0606
- [19] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757–65.
- [20] Kjersem JB, Ikdahl T, Guren T, Skovlund E, Sorbye H, Hamfjord J, et al. Let-7 miRNA-binding site polymorphism in the KRAS 3'UTR; colorectal cancer screening population prevalence and influence on clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil and oxaliplatin +/- cetuximab. *BMC Cancer* 2012;12:534. doi:10.1186/1471-2407-12-534
- [21] Knijn N, Tol J, Koopman M, Werter MJ, Imholz AL, Valster FA, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47:369–74. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.006
- [22] Kubicka S, Greil R, André T, Bennouna J, Sastre J, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24:2342–9. doi:10.1093/annonc/mdt231
- [23] Lang I, Kohne CH, Folprecht G, Rougier P, Curran D, Hitre E, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer* 2013;49:439–48. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.023
- [24] Modest DP, Jung A, Moosmann N, Laubender RP, Giessen C, Schulz C, et al. The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial. *Int J Cancer* 2012;131:980–6. doi:10.1002/ijc.26467
- [25] Modest DP, Laubender RP, Stintzing S, Giessen C, Schulz C, Haas M, et al. Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: an analysis of the German AIO KRK 0104 trial. *Acta Oncol* 2013;52:956–62. doi:10.3109/0284186x.2012.752580
- [26] Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, et al. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:173–81.
- [27] Peeters M, Oliner KS, Parker A, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:1902–12. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-1913
- [28] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. 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* 2010;28:4706–13.
- [29] Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlisz A, Cascinu S, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009;115:1544–54. doi:10.1002/cncr.24088
- [30] Poulin-Costello M, Azoulay L, Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Wolf M. An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival from a phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *Target Oncol* 2013;8:127–36. doi:10.1007/s11523-013-0271-z
- [31] Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Townsend AR, Wrin JW, Wilson K, et al. Prognostic impact and the relevance of PTEN copy number alterations in patients with advanced colorectal cancer (CRC) receiving bevacizumab. *Cancer Med* 2013;2:277–85. doi:10.1002/cam4.75
- [32] Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675–82. doi:10.1200/jco.2010.34.5520
- [33] Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes R, Cassidy J, Van hazel G, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG

- MAX trial: An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann Oncol* 2012;23:1531–6.
- [34] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
 - [35] Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, Carnaghi C, Bajetta E, Luppi G, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007;25:3238–45. doi:10.1200/jco.2007.11.5956
 - [36] Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: Results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer* 2007;97:1469–74.
 - [37] Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jager E, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol* 2012;23:1693–9. doi:10.1093/annonc/mdr571
 - [38] Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KRK-0104 trial. *Br J Cancer* 2011;105:206–11. doi:10.1038/bjc.2011.227
 - [39] Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, Jung A, Neumann J, Modest DP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013;132:236–45. doi:10.1002/ijc.27654
 - [40] Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausova J, Ruff P, van Hazel GA, et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50:320–31. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.013
 - [41] Tarpgaard LS, Guren TK, Glimelius B, Christensen IJ, Pfeiffer P, Kure EH, et al. Plasma YKL-40 in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line oxaliplatin-based regimen with or without cetuximab: RESULTS from the NORDIC VII Study. *PloS One* 2014;9:e87746. doi:10.1371/journal.pone.0087746
 - [42] Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E, et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Ann Oncol* 2011;22:1834–8.
 - [43] Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, Teerenstra S, Dommerholt M, Vink-Börger ME, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer* 2010;46:1997–2009.
 - [44] Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008;19:734–8.
 - [45] Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011–9.
 - [46] Vickers MM, Karapetis CS, Tu D, O’Callaghan CJ, Price TJ, Tebbutt NC, et al. Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17. *Ann Oncol* 2013;24:953–60. doi:10.1093/annonc/mds577
 - [47] von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, et al. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1607–14. doi:10.1007/s00432-014-1678-3
 - [48] Abdalla EK, Eng C, Madary A, Vauthey JN, Southwest Oncology Group 0408. Southwest Oncology Group 0408: Phase II trial of neoadjuvant capecitabine/oxaliplatin/bevacizumab for resectable colorectal metastases in the liver. *Clin Colorectal Cancer* 2006;5:436–8.
 - [49] Hong YS, Lee J, Kim KP, Lee JL, Park YS, Park JO, et al. Multicenter phase II study of second-line bevacizumab plus doublet combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer

- progressed after upfront bevacizumab plus doublet combination chemotherapy. *Invest New Drugs* 2013;31:183–91.
- [50] Spigel DR, Greco FA, Waterhouse D, Shipley D, Lane CM, Vazquez ER, et al. Phase II Trial of FOLFOX6, Bevacizumab, and Cetuximab in the First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:480–5, 498.
 - [51] Van Cutsem E, Mayer R, Gold P. Correlation of acne rash and tumor response with cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *Eur J Cancer* 2004;2:85–6.
 - [52] Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620–7. doi:10.1200/jco.2011.39.6036
 - [53] Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152–60.
 - [54] Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, Sun H, Bosman F, Gloor B, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013;24:718–25. doi:10.1093/annonc/mds519
 - [55] Ng CS, Charnsangavej C, Wei W, Yao JC. Perfusion CT findings in patients with metastatic carcinoid tumors undergoing bevacizumab and interferon therapy. *Am J Roentgenol* 2011;196:569–76. doi:10.2214/ajr.10.4455
 - [56] Scialfani F, Gonzalez D, Cunningham D, Hulkki Wilson S, Peckitt C, Giralto J, et al. RAS mutations and cetuximab in locally advanced rectal cancer: results of the EXPERT-C trial. *Eur J Cancer* 2014;50:1430–6. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.002
 - [57] Scialfani F, Gonzalez D, Cunningham D, Hulkki Wilson S, Peckitt C, Tabernero J, et al. TP53 Mutational Status and Cetuximab Benefit in Rectal Cancer: 5-Year Results of the EXPERT-C Trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju121. doi:10.1093/jnci/dju121
 - [58] Scialfani F, Roy A, Cunningham D, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez de Castro D, et al. HER2 in high-risk rectal cancer patients treated in EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab. *Ann Oncol* 2013;24:3123–8. doi:10.1093/annonc/mdt408
 - [59] Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12:642–53. doi:10.1016/s1470-2045(11)70102-4
 - [60] Bendell JC, Ervin TJ, Gallinson D, Singh J, Wallace JA, Saleh MN, et al. Treatment rationale and study design for a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study evaluating onartuzumab (MetMab) in combination with bevacizumab plus mFOLFOX-6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:218–22. doi:10.1016/j.clcc.2013.04.001
 - [61] Bendell JC, Tournigand C, Bednarczyk M, Swieboda-Sadlej A, Chung I, Barone C, et al. Axitinib or bevacizumab (bev) plus FOLFOX or FOLFIRI as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 478.
 - [62] Bendell JC, Tournigand C, Swieboda-Sadlej A, Barone C, Wainberg ZA, Kim JG, et al. Axitinib or bevacizumab plus FOLFIRI or modified FOLFOX-6 after failure of first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:239–47. doi:10.1016/j.clcc.2013.09.001
 - [63] Berlin J, Bendell JC, Hart LL, Firdaus I, Gore I, Hermann RC, et al. A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:258–67. doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-1800
 - [64] Cunningham D, Wong RP, D’Haens G, Douillard JY, Robertson J, Stone AM, et al. Cediranib with mFOLFOX6 vs bevacizumab with mFOLFOX6 in previously treated metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;108:493–502. doi:10.1038/bjc.2012.545
 - [65] Fuchs CS, Fakih M, Schwartzberg L, Cohn AL, Yee L, Dreisbach L, et al. TRAIL receptor agonist conatumumab with modified FOLFOX6 plus bevacizumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase 1b/2 trial. *Cancer* 2013;119:4290–8. doi:10.1002/cncr.28353

- [66] Galal KM, Khaled Z, Mourad AMM. Role of cetuximab and sorafenib in treatment of metastatic colorectal cancer. *Indian J Cancer* 2011;48:47–54.
- [67] Gandhi AK, Shi T, Li M, Jungnelius U, Romano A, Tabernero J, et al. Immunomodulatory effects in a phase II study of lenalidomide combined with cetuximab in refractory KRAS-mutant metastatic colorectal cancer patients. *PloS One* 2013;8:e80437. doi:10.1371/journal.pone.0080437
- [68] Garrett CR, Bekaii-Saab TS, Ryan T, Fisher GA, Clive S, Kavan P, et al. Randomized phase 2 study of pegylated SN-38 (EZN-2208) or irinotecan plus cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 2013;119:4223–30. doi:10.1002/cncr.28358
- [69] Goldberg RM, Garrett CR, Berkowitz NC, Bekaii-Saab TS, Ryan T, Fisher GA, et al. Phase II study of EZN-2208 (PEG-SN38) with or without cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 448.
- [70] Infante JR, Cohn AL, Reid TR, Edenfield WJ, Cescon T, Hamm JT, et al. A randomized phase II study comparing mFOLFOX-6 combined with axitinib or bevacizumab or both in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 485.
- [71] Infante JR, Reid TR, Cohn AL, Edenfield WJ, Cescon TP, Hamm JT, et al. Axitinib and/or bevacizumab with modified FOLFOX-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 study. *Cancer* 2013;119:2555–63. doi:10.1002/cncr.28112
- [72] Johnsson A, Frodin J, Berglund A, Hagman H, Sundberg J, Bergstrom D, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab (bev) alone or in combination with erlotinib (erlo) after chemotherapy and bev in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 3526.
- [73] Johnsson A, Hagman H, Frodin JE, Berglund A, Keldsen N, Fernebro E, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013;24:2335–41. doi:10.1093/annonc/mdt236
- [74] Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351–7. doi:10.1200/jco.2008.21.7828
- [75] Middleton G, Brown S, Lowe C, Maughan T, Gwyther S, Oliver A, et al. A randomised phase III trial of the pharmacokinetic biomodulation of irinotecan using oral ciclosporin in advanced colorectal cancer: results of the Panitumumab, Irinotecan & Ciclosporin in COLOrectal cancer therapy trial (PICCOLO). *Eur J Cancer* 2013;49:3507–16. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.017
- [76] Mikami C, Shimada M, Utsunomiya T, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, et al. A randomized phase II study of modified OPTIMOX1 or FOLFOX in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4):abstr 519.
- [77] Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, Shearer H, Iannotti N, Pillai MV, et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:333–9. doi:10.1016/j.clcc.2011.06.004
- [78] O’Neil BH, Cainap C, Van Cutsem E, Gorbunova V, Karapetis CS, Berlin J, et al. Randomized phase II open-label study of mFOLFOX6 in combination with linifanib or bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:156–63.e2. doi:10.1016/j.clcc.2014.04.001
- [79] Reidy DL, Vakiani E, Fakih MG, Saif MW, Hecht JR, Goodman-Davis N, et al. Randomized, phase II study of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor IMC-A12, with or without cetuximab, in patients with cetuximab- or panitumumab-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4240–6.
- [80] Ringash J, Au HJ, Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, Zalcberg JR, et al. Quality of life in patients with K-RAS wild-type colorectal cancer: the CO.20 phase 3 randomized trial. *Cancer* 2014;120:181–9. doi:10.1002/cncr.28410
- [81] Saif MW, Merritt J, Robbins J, Stewart J, Schupp J. Phase III multicenter randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of CoFactor/5-fluorouracil/bevacizumab versus leucovorin/5-fluorouracil/bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:229–34. doi:10.3816/CCC.2006.n.042
- [82] Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *J Clin Oncol* 2012;30:3588–95. doi:10.1200/jco.2012.42.5355

- [83] Siena S, Van Cutsem E, Li M, Jungnelius U, Romano A, Beck R, et al. Phase II open-label study to assess efficacy and safety of lenalidomide in combination with cetuximab in KRAS-mutant metastatic colorectal cancer. *PloS One* 2013;8:e62264. doi:10.1371/journal.pone.0062264
- [84] Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Simes J, et al. Phase III randomized, placebo-controlled study of cetuximab plus brivanib alaninate versus cetuximab plus placebo in patients with metastatic, chemotherapy-refractory, wild-type K-RAS colorectal carcinoma: the NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2477–84. doi:10.1200/jco.2012.46.0543
- [85] Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Simes J, et al. Phase III randomized trial of cetuximab (CET) plus either brivanib alaninate (BRIV) or placebo in patients (pts) with metastatic (MET) chemotherapy refractory K-RAS wild-type (WT) colorectal carcinoma (CRC): The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 386.
- [86] Van Cutsem E, Eng C, Nowara E, Swieboda-Sadlej A, Tebbutt NC, Mitchell E, et al. Randomized phase Ib/II trial of rilotumumab or ganitumab with panitumumab versus panitumumab alone in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:4240–50. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2752
- [87] Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, et al. Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861–8. doi:10.1200/jco.2011.40.9243
- [88] Oral anti-angiogenesis treatment plus chemotherapy is not more efficacious than bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Oncol Williston Park* 2011;25:1232.
- [89] Cohn AL, Hecht JR, Dakhil S, Saleh MN, Piperdi B, Cline-Burkhardt VJM, et al. SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31:abstr 454.
- [90] Cohn AL, Krishnan K, Hecht JR. SPIRITT: A multicenter, open-label, randomized, phase II clinical trial evaluating safety and efficacy of FOLFIRI with either panitumumab or bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with wild-type KRAS tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:abstr TPS195.
- [91] Hasegawa H, Endo T, Ochiai D, Uchida H, Okabayashi T, Imai S, et al. A randomized Phase II study of tegafur/uracil (UFT), oral Leucovorin and irinotecan, combination therapy (TEGAFIRI)+bevacizumab versus FOLFIRI+bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:S557. doi:10.1016/S0959-8049%2813%2970063-7
- [92] Personeni N, Rimassa L, Verusio C, Barni S, Destro A, Raschioni C, et al. Prognostic factors in KRAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) treated with biweekly cetuximab I plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI): A phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl):abstr e14611.
- [93] Polikoff J, Mitchell EP, Badarinath S, Graham C, Jennis A, Chen T, et al. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): Preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23 (suppl 16):abstr 3574.
- [94] Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Goldberg R, Alberts S, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *J Clin Oncol* 2006;24 (suppl 18):abstr 3509.
- [95] Voest EE, Snoeren N, Schouten SB, Bergman AM, Van Werkhoven E, Loosveld OJL, et al. A randomized two-arm phase III study to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) versus CAPOX alone in post radical resection of patients with liver metastases of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr 3565.
- [96] Benson AB. Bevacizumab in combination with 5-fluorouracil-based chemotherapy in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:747.
- [97] Croom KF, Foster RH. Bevacizumab: In the treatment of colorectal cancer. *Am J Cancer* 2004;3:187–94.
- [98] Cui F, Chen JZ, Wan C, Chen B, Luo RC, Zheng H. Clinical research of bevacizumab in combination with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for advanced metastatic colorectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009;12:374–7.
- [99] Hellwig B. Phase III study: Regorafenib in advanced colon cancer. *Dtsch Apoth Ztg* 2010;150:42–3.
- [100] Iqbal S, Lenz HJ. Angiogenesis inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2004;31:10–6.

- [101] Karapetis C, Jonker D, O'Callaghan C. Cetuximab plus BSC versus BSC alone in the treatment of metastatic EGFR-positive colorectal cancer. *Signal* 2005;6:15–7.
- [102] Morris C, Jurgensmeier J, Robertson J. AZD2171, an oral, highly potent, and reversible inhibitor of VEGFR, signaling with potential for the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006.
- [103] Peeters M, Price TJ, Hotko YS. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): patient-reported outcomes (PRO). *J Clin Oncol* 2010;abstr 282.
- [104] Zheng H, Chen JZ, Liao WJ, Luo RC. Efficacy of Avastin in combination with irinotecan for metastatic colorectal cancer. *Nan Fang Yi Ke Xue Xue Bao* 2006;26:689–91.
- [105] CALGB/SWOG C80405: A phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab or both for untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:452–3.
- [106] Panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment in metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:9–10.
- [107] [Metastatic colorectal carcinoma: bevacizumab extends total survival]. *Pflege Z* 2013;66:252.
- [108] [Multikinase inhibitor regorafenib offers an efficient therapeutic alternative]. *Rev Med Suisse* 2014;10:1108.
- [109] Barnett D, Stevens A, Longson C. Appraisal of bevacizumab and cetuximab for treatment of metastatic colorectal cancer in the UK. *Lancet Oncol* 2006;7:807–8.
- [110] Grothey E, Chu E. The clinical efficacy of FOLFIRI and bevacizumab in combination as first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:621–4.
- [111] Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 2008;75:215–23. doi:10.1159/000163850
- [112] London S. Regorafenib prolongs survival after failed therapies. *Oncol Rep* 2012;11.
- [113] Osterweil N. Second-line bevacizumab adds weeks in metastatic CRC. *Oncol Rep* 2012;10.
- [114] Price N. Bevacizumab improves the efficacy of 5-fluorouracil/leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4:89–91.
- [115] Scheithauer W, Schmiegel W. Bevacizumab plus Oxaliplatin-Based Regimens for the Treatment of Colorectal Cancer. *Onkologie* 2009;32:431–9. doi:10.1159/000218354.
- [116] Adding a humanized antibody to vascular endothelial growth factor (Bevacizumab, Avastin) to chemotherapy improves survival in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3:85–8.
- [117] Phase III aflibercept-chemotherapy combination trial shows benefit in previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Oncol Williston Park* 2011;25:1213.
- [118] Cetuximab plus FOLFIRI in first-line treatment of KRAS mutation-negative, EGFR-positive metastatic colorectal cancer. *Community Oncol* 2012;9:304–6.
- [119] Giessen C, von Weikersthal LF, Hinke A, Stintzing S, Kullmann F, Vehling-Kaiser U, et al. A randomized, phase III trial of capecitabine plus bevacizumab (Cape-Bev) versus capecitabine plus irinotecan plus bevacizumab (CAPIRI-Bev) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the AIO KRK 0110 trial/ML22011 trial. *BMC Cancer* 2011;11:367. doi:10.1186/1471-2407-11-367
- [120] Hecht JR, Cohn AL. SPIRITT: A study of second-line treatment of metastatic colorectal cancer with FOLFIRI plus panitumumab or bevacizumab. *Community Oncol* 2008;5:1–4.
- [121] Mishima H, Oba K, Sakamoto J, Muro K, Yoshino T, Hyodo I, et al. FOLFIRI plus bevacizumab 5 mg/kg versus 10 mg/kg as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer who have failed first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: A randomized phase III study (EAGLE study). *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:134–8.
- [122] Snoeren N, Voest EE, Bergman AM, Dalesio O, Verheul HM, Tollenaar RAEM, et al. A randomized two arm phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment. *BMC Cancer* 2010;10:545.
- [123] Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Taylor JR, Hollis DR, et al. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:292–4.
- [124] Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Taylor JR, Hollis DR, et al. Revisiting the Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group 80405 trial: A phase III trial of chemotherapy and biologic agents for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:536–8.

- [125] Wainberg Z, Hecht JR. A phase III randomized, open-label, controlled trial of chemotherapy and bevacizumab with or without panitumumab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;5:363–7.
- [126] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann J, Aparicio J, Zampino M, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25 (suppl 18):abstr 4035.
- [127] Cunningham D, Lang I, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, Jonker DJ, et al. Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 4):abstr 337.
- [128] Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): The PRIME trial. *Eur J Cancer* 2009;7:6 (abstr).
- [129] Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3510.
- [130] Douillard JY, Cassidy J, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Rogowski W, et al. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl 15):abstr 3528.
- [131] Falcone A, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 15):abstr 3505.
- [132] Gaudreault J, Lieberman G, Kabbinnar F, Bergsland E, Novotny WF, Griffing S, et al. Pharmacokinetics (PK) of bevacizumab (BV) in colorectal cancer (CRC). *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:abstr PI-98.
- [133] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 4):abstr 467.
- [134] Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth J, et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004;22 (suppl 14):abstr 3528.
- [135] Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass H, Dietzfelbinger HF, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): AIO KRK-0104 trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3589.
- [136] Langer C, Kopit J, Awad M, Williams K, Teegarden P, Xu L. Analysis of K-RAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab in combination with irinotecan: Results from the EPIC trial. *Ann Oncol* 2008;19 (suppl 8):abstr 385P, viii33.
- [137] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Trenta P, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 4):abstr 336.
- [138] Maughan T, COIN Trial Management Group and Investigators. Cetuximab I, oxaliplatin (Ox) and fluoropyrimidine (Fp): Toxicity during the first 12 weeks of treatment for the first 804 patients entered into the MRC COIN (CR10) trial. *J Clin Oncol* 2007;25 (suppl 18):abstr 4070.
- [139] Maughan T, Adams R, Smith C, Seymour M, Wilson R, Meade A, et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl 15):abstr 3502.
- [140] Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, et al. Oxaliplatin and fluoropyrimidine chemotherapy plus or minus cetuximab: The effect of infusional 5-FU or capecitabine on the outcomes of the MRC COIN trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *J Clin Oncol* 2010:abstr 402.
- [141] Middleton GW, Gwyther SJ, Brown SR, Maughan T, Olivier C, Richman S, et al. Biomodulation of irinotecan using ciclosporin: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3566.
- [142] Oliner K, Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, Humblet Y, et al. Evaluation of gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers of response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3530.

- [143] Peeters M, Price TJ, Hotko YS, Cervantes-Ruiperez A, Ducreux M, Andre T, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): patient-reported outcomes (PRO). *J Clin Oncol* 2010;282.
- [144] Price TJ, GebSKI V, Van Hazel GA, Robinson BA, Broad A, Ganju V, et al. International multi-centre randomised Phase II/III study of Capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Final safety analysis of the AGITG MAX trial. *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl 15):abstr 4029.
- [145] Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes J, Van Hazel GA, Robinson BA, et al. Geriatric subgroup of AGITG MAX trial: International randomized phase III trial of capecitabine I, bevacizumab (B), and mitomycin C (M) in first-line metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4):abstr 510.
- [146] Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers G, Schrama JG, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl 15):LBA4011 (abstr).
- [147] Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomised phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (suppl 18):abstr 4028.
- [148] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Yu H, et al. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first - line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 4):abstr 446.
- [149] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Yu H, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 15):abstr 3631.
- [150] Seymour MT, Brown SR, Richman S, Middleton GW, Maughan T, Olivier C, et al. Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3523.
- [151] Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. *J Clin Oncol* 2010:abstr 283.
- [152] Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3567.
- [153] Stintzing S, Neumann J, Jung A, Fischer Von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of patients with KRAS-mutated tumors in the randomized German AIO study KRK-0306. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3575.
- [154] Tveit K, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pylhonen S, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 8):abstr LBA20 viii8.
- [155] Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of Bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:261–4.
- [156] Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Cascinu S, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2010:abstr 281.
- [157] Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007;25 (suppl 18):abstr 4000.
- [158] Wang J, Zhao Z, Barber B, Zhang J, Sherrill B, Braun S, et al. Quality-adjusted survival in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line therapy with panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX alone. *Value Health* 2012;15:A409 (abstr). doi:10.1016/j.jval.2012.08.1198

- [159] Wasan H, Adams RA, Wilson RH, Pugh CA, Fisher D, Madi A, et al. Intermittent Chemotherapy (CT) Plus Continuous or Intermittent Cetuximab I in the First-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer (aCRC): Results of the Two-arm Phase II Randomised MRC COIN-B Trial. *Eur J Cancer* 2011;47 (suppl 1):abstr 6006. doi:10.1016/S0959-8049(11)71651-3
- [160] Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. A randomized, multicenter phase III trial of bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 4):abstr 474.
- [161] Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. Bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer: Updated findings from a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):abstr 3579.
- [162] Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomized phase III trial. [French]. *Oncologie* 2013;15:271–4. doi:10.1007/s10269-013-2287-5
- [163] Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5.
- [164] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan- refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
- [165] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- [166] Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
- [167] Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
- [168] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.
- [169] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040–8.
- [170] Saltz LB, Lenz H-J, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: The BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557–61.
- [171] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
- [172] Borner M, Koeberle D, Von moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol* 2008;19:1288–92.
- [173] Galal KM, Abdelsalam M, Fawzy EE, Mansour S, Zaghloul K, Mohamed EM. Role of Bevacizumab as Post-Progression Maintenance Therapy in Metastatic Colon Cancer. *J Med Sci* 2008;8:452–60. doi:10.3923/jms.2008.452.460
- [174] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672–80.
- [175] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523–9.
- [176] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311–9.

- [177] Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563–72.
- [178] Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chien C-RC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- [179] Kemeny NE, Jarnagin WR, Capanu M, Fong Y, Gewirtz AN, DeMatteo RP, et al. Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:884–9.
- [180] Madajewicz S, Waterhouse DM, Ritch PS, Khan MQ, Higby DJ, Leichman CG, et al. Multicenter, randomized phase II trial of bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, gemcitabine (FFG) versus bevacizumab plus folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX4) as first-line therapy for patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2012;30:772–8. doi:10.1007/s10637-010-9598-9
- [181] Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: Cecog trial. *World J Gastroenterol* 2010;16:3133–43.
- [182] Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: A phase III study. *Oncology* 2010;78:376–81.
- [183] Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, Van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191–8.
- [184] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22:1535–46.
- [185] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58–64. doi:10.1038/bjc.2011.201
- [186] Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C, Feng F-Y, Wang L-W, Shen L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III artist trial. *Chin J Cancer* 2011;30:682–9.
- [187] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. 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. *The Lancet* 2011;377:2103–14.
- [188] Moosmann N, Von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 - A randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011;29:1050–8.
- [189] Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The Oncologist* 2012;17:15–25. doi:10.1634/theoncologist.2011-0249
- [190] Dotan E, Meropol NJ, BurtneSS B, Denlinger CS, Lee J, Mintzer D, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab with or without bevacizumab as frontline therapy for metastatic colorectal cancer. A Fox Chase extramural research study. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:562–9. doi:10.1007/s12029-012-9368-3
- [191] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013;381:303–12.
- [192] Hurwitz H, Mitchell EP, Cartwright T, Kwok A, Hu S, McKenna E, et al. A randomized, phase II trial of standard triweekly compared with dose-dense biweekly capecitabine plus oxaliplatin plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: XELOX-A-DVS (dense versus standard). *The Oncologist* 2012;17:937–46. doi:10.1634/theoncologist.2012-0071
- [193] Kato S, Andoh H, Gamoh M, Yamaguchi T, Murakawa Y, Shimodaira H, et al. Safety verification trials of mFOLFIRI and sequential IRIS + bevacizumab as first- or second-line therapies for metastatic colorectal cancer in Japanese patients. *Oncology* 2012;83:101–7. doi:10.1159/000339541
- [194] Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:101–11. doi:10.1016/j.clcc.2011.05.006

- [195] Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012;106:453–9.
- [196] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755–62. doi:10.1200/jco.2011.38.0915.
- [197] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. 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* 2012;30:3499–506.
- [198] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.
- [199] Brodowicz T, Ciuleanu TE, Radosavljevic D, Shacham-Shmueli E, Vrbanc D, Plate S, et al. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study. *Ann Oncol* 2013;24:1769–77. doi:10.1093/annonc/mdt116
- [200] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077–85. doi:10.1016/s1470-2045(13)70154-2
- [201] Ducreux M, Adenis A, Pignon J-P, François E, Chauffert B, Ichanté JL, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer* 2013;49:1236–45.
- [202] Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol* 2013;24:1580–7. doi:10.1093/annonc/mdt028
- [203] Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): A prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749–59.
- [204] Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III “Stop and Go” study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85:328–35. doi:10.1159/000355914
- [205] Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1278–86. doi:10.1016/s1470-2045(13)70490-x
- [206] Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931–8.
- [207] Douillard JY, Zemelka T, Fountzilias G, Barone C, Schlichting M, Heighway J, et al. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:14–26 e1. doi:10.1016/j.clcc.2013.11.009
- [208] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1346–55. doi:10.1093/annonc/mdu141
- [209] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25:1018–25. doi:10.1093/annonc/mdu088

- [210] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065–75.
- [211] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18. doi:10.1056/NEJMoa1403108
- [212] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI s solides contre l'efficacité) panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:107–16. doi:10.1093/annonc/mdt523
- [213] Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569–79. doi:10.1016/s1470-2045(14)70118-4
- [214] Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601–11.
- [215] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240–7. doi:10.1200/jco.2013.53.2473
- [216] Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:631–9. doi:10.1016/s1470-2045(14)70106-8

2.5. Discussion des principaux résultats

Depuis les recommandations de l'ICH de 1993 préconisant de ne pas exclure les patients des essais cliniques uniquement selon un critère d'âge, trop peu d'efforts semblent avoir été faits avec, des années plus tard, 9 essais cliniques sur 54 définissant une limite d'âge supérieure comme critère d'exclusion, dans une maladie affectant principalement une population âgée [100]. De plus, dans les essais cliniques ne définissant pas de limite d'âge maximale, la proportion de patients inclus âgés d'au moins 65 ans n'était pas plus élevée, ce qui suggère un recrutement plus préférentiel de patients d'âge moyen dans les essais cliniques avec une élimination indirecte des personnes âgées *via* d'autres critères d'exclusion étroitement liés à l'âge (par exemple, les comorbidités ou une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min). Par rapport aux données épidémiologique du SEER relatives au CCR [7], l'écart entre l'âge des patients inclus dans les essais cliniques et celui de la population générale est encore important et augmente avec l'âge : les patients âgés de 65 ans et plus représentaient environ 40 % des patients inclus dans les essais cliniques et 65 % de la population générale des États-Unis avec un CCR ; les patients âgés de 75 ans et plus représentaient respectivement 8 % et 40 %.

Notre travail a également mis en évidence l'exclusion des patients fragiles. En effet, 37,0 % des essais cliniques excluaient les patients avec un score ECOG-PS 2 et tous excluaient les patients avec un score ECOG-PS 3 ou 4. Outre le score ECOG-PS, d'autres facteurs de fragilité très souvent considérés comme des critères d'exclusion ont été mis en évidence, comme la présence de métastases cérébrales ou péritonéales, la présence d'au moins une comorbidité cardiovasculaire ou une anémie « incontrôlée », non contrôlée ou sévère.

Dans notre revue systématique, seuls deux essais étaient spécifiques des patients âgés et/ou fragiles et trois essais avaient fait l'objet d'une analyse *post-hoc* avec stratification selon l'âge [45, 83, 112–114]. Ces analyses ont montré qu'il n'y avait pas de différence en termes d'efficacité entre les patients plus âgés et/ou fragiles et les patients plus jeunes et/ou non fragiles avec un profil de sécurité d'emploi également similaire. Même si les données provenant d'essais cliniques menés spécifiquement dans une population âgée et/ou fragile sont utiles pour améliorer la prise en charge de ces patients dans la pratique courante, elles restent insuffisantes et concernent, pour le moment, uniquement le bévacizumab. De plus, les analyses *post-hoc* ne sont pas méthodologiquement adaptées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des thérapies ciblées dans cette population.

Des efforts doivent être poursuivis pour encourager la conduite d'essais cliniques sur ces populations de manière plus systématique [80, 115, 116]. En effet, la sous-représentation des patients âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques renforce l'incertitude sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques des stratégies de traitement chez ces patients.

Par ailleurs, les articles identifiés dans notre revue systématique ont permis la réalisation d'une méta-analyse pour estimer le bénéfice des thérapies ciblées par rapport aux chimiothérapies conventionnelles. Pour vérifier si l'efficacité des thérapies ciblées était dépendante de certaines covariables, nous avons réalisé une analyse par méta-régression. Nous avons testé plusieurs variables : la thérapie ciblée (bévacizumab, cétuximab, panitumumab, régorafénib ou aflibercept), la ligne de traitement (première ligne *versus* $\geq$ deuxième ligne), l'âge médian (variable continue), la proportion de femmes incluses

(variable continue), la proportion de patients ayant un score ECOG-PS ≥ 1 , la proportion de patients atteints d'une tumeur primitive dans le côlon (variable continue) et la méthodologie de l'essai (aveugle ou ouvert). D'après les résultats de cette analyse, l'âge et le score ECOG-PS n'étaient pas identifiés comme des facteurs influençant l'efficacité des thérapies ciblées.

2.6. Conclusion sur l'inclusion des sujets âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques

L'inclusion dans les essais cliniques de patients plus représentatifs de ceux susceptibles d'être traités après commercialisation des médicaments est encore largement insuffisante dans le cas du CCRm. Cet écart entre la population générale présentant un CCRm et les patients inclus dans les essais cliniques remet en question l'applicabilité des résultats des essais cliniques en « vie réelle » où les patients âgés et/ou fragiles seraient traités par des thérapies ciblées [93, 94, 99]. Pourtant, ces résultats sont ceux utilisés pour l'élaboration des recommandations de traitement. Cette situation doit être améliorée pour mieux guider la prise en charge et recommander ou non les médicaments anticancéreux innovants chez les patients âgés et/ou fragiles. Dans ce contexte, l'inclusion d'un ensemble de patients représentatifs de toute la population générale atteinte d'un cancer donné est nécessaire. Si les essais de phase III peuvent ne pas être la méthodologie optimale, l'élaboration d'études spécifiquement conçues pour les personnes âgées et/ou fragiles semble possible. Outre l'adaptation des critères d'inclusion à cette population, par exemple la clairance de la créatinine, la considération de différentes modalités de traitement (adaptation de posologie, *etc.*) ou de critères d'évaluation différents (qualité de vie, maintenance de l'indépendance, *etc.*) seraient des axes de réflexion [56, 81, 117–120]. Enfin, les études observationnelles de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie peuvent permettre de recueillir des données plus appropriées pour une évaluation du rapport bénéfices/risques des thérapies ciblées chez les patients âgés et/ou fragiles atteints de CCRm dans la pratique courante [121].

Dans l'étape suivante de cette thèse, nous avons ainsi étudié l'effectivité et la sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les patients âgés et/ou fragiles atteints de CCRm en comparaison aux patients plus jeunes et/ou non fragiles. Pour cela, nous devons conduire des analyses sur un ensemble de patients traités par thérapie ciblée quelles que soient leurs caractéristiques. Nous avons donc utilisé des données de pharmacovigilance relatives à ces médicaments et les données de cohortes dites « médicaments » c'est-à-dire identifiées à partir du traitement.

**3. EFFECTIVITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DES THÉRAPIES CIBLÉES
CHEZ LES SUJETS ÂGÉS ET/OU FRAGILES EN COMPARAISON AUX
SUJETS JEUNES ET/OU NON FRAGILES**

3.1. Problématique

Alors que le CCRm est un cancer du sujet âgé et potentiellement fragile, ces patients sont exclus des essais cliniques évaluant les nouveaux médicaments, en particulier les thérapies ciblées. Or, des études montrent que, en situation réelle de soins, des patients âgés sont traités par les thérapies ciblées, en particulier le bévacizumab [93, 99, 122]. Dès lors, pour l'évaluation de la balance bénéfices/risques des thérapies ciblées dans cette population, se pose la question de savoir si à la fois l'effectivité en termes de gain de survie et le profil de sécurité d'emploi sont différents chez les patients âgés et/ou fragiles en comparaison à ceux observés dans une population correspondant davantage à celle des essais cliniques [80, 123, 124].

Si aucune définition officielle du sujet âgé n'est approuvée, un âge de 75 ans et plus semble toutefois admis par la communauté médicale. Cependant, la notion de fragilité reste encore floue. À ce jour, il n'y a pas de consensus clair sur la définition de la fragilité chez les patients âgés atteints de cancer et peu de données sont disponibles sur sa fréquence et son impact indépendamment de l'âge [125, 126]. Pourtant, son évaluation, en particulier dans la population âgée, semble être une nécessité établie [80, 124].

Pour rappel, au moment de la conception de ces travaux, quelques études sur l'effectivité et la sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez le sujet âgé et/ou fragile étaient disponibles. Cependant, aucune n'évaluait les thérapies ciblées dans leur ensemble, la majorité des études évaluant uniquement le bévacizumab (Tableau 5). En outre, la plupart des données de sécurité d'emploi disponibles pour les thérapies ciblées dans le traitement du CCRm sont issues des essais cliniques. Si quelques cohortes observationnelles ont décrit les effets indésirables, les effectifs ne dépassaient pas quelques centaines de patients traités et peu ont pu étudier spécifiquement les patients âgés et/ou fragiles.

3.2. Étude de pharmacovigilance (étude LOPEVI)

3.2.1. Objectif

Ce travail a été initié avec l'objectif de fournir des données de sécurité d'emploi en post-commercialisation. Plus précisément, il s'agissait de décrire et de comparer entre les patients âgés et les patients jeunes, les fréquences des effets indésirables rapportés avec les thérapies ciblées dans le traitement du CCRm.

3.2.2. Considérations méthodologiques

La base internationale de pharmacovigilance, Vigibase®, comprend les données des notifications spontanées d'effets indésirables de 120 pays correspondant, au 1^{er} décembre 2016, à plus de 14 millions de cas de pharmacovigilance. Elle permet donc d'étudier la sécurité d'emploi de toutes les thérapies ciblées, y compris les moins fréquemment utilisées, quelles que soient la pratique courante ou les spécificités régionales. C'est pourquoi nous avons utilisé cette base de données dans la première étude de cette partie [84, 86].

La tutelle du CRPV nous permet d'accéder à un portail internet pour identifier les cas potentiellement intéressants pour une étude, mais l'extraction est limitée à 1 000 cas par ce biais. Au-delà, l'extraction est réalisée par l'UMC à la demande. Une recherche préliminaire dans Vigibase® nous a permis d'identifier plus de 20 000 cas de pharmacovigilance potentiels, permettant une puissance statistique suffisante pour les analyses comparatives et de disproportionnalité pour chaque thérapie ciblée. Cependant, quelques limites découlant de la notification spontanée ont été identifiées. Vigibase® ne garantit pas l'exhaustivité des données, en particulier pour l'indication des médicaments ou les médicaments concomitants. Nous avons identifié de nombreux cas avec l'indication « cancer colorectal », sans mention de la maladie métastatique, alors que les thérapies ciblées ne sont indiquées que dans le CCR au stade métastatique. Après discussion avec le personnel de l'UMC, nous avons donc choisi d'extraire tous les cas de pharmacovigilance mentionnant comme indication « cancer colorectal » et « cancer colorectal métastatique », correspondant à 142 codes de la classification *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), classiquement utilisée pour les activités de pharmacovigilance. Dans une optique d'impact de santé publique, seuls les effets indésirables considérés comme graves ont été analysés dans cette étude [84, 86].

L'UMC propose de fournir les résultats d'analyses de disproportionnalité. Nous avons, en plus de l'extraction de tous les cas, demandé des calculs de *Proportional Reporting Ratio* (PRR). Il s'agit d'un paramètre statistique calculé sur le principe d'un risque relatif. Pour un effet indésirable donné, il informe sur la quantité de cas retrouvés en excès avec le médicament d'intérêt par rapport aux autres médicaments. Le PRR peut être calculé pour un médicament donné ou un groupe de médicaments (par exemple, une classe thérapeutique) et pour un effet indésirable donné ou un groupe d'effets indésirables. Pour pouvoir calculer un PRR, un minimum de trois cas est nécessaire et l'association entre un médicament et un effet indésirable est considérée comme statistiquement significative si le PRR est supérieur ou égal à 2 et si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à 1 [127]. Les thérapies ciblées sont le plus souvent administrées en association aux chimiothérapies conventionnelles. Nous avons donc, pour limiter leur influence dans la détection de signaux

de sécurité pour les thérapies ciblées, demandé un calcul de PRR *versus* les autres médicaments anticancéreux représentés par le niveau L01 « Agents antinéoplasiques » de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

Enfin, nous avons stratifié les analyses sur l'âge uniquement (< 75 ans *versus* ≥ 75 ans). En effet, la fréquente absence de documentation dans les cas de pharmacovigilance de certaines données importantes telles que les comorbidités et les médicaments concomitants (hors anticancéreux) empêche d'utiliser ces données pour identifier la fragilité. Il n'est possible d'avoir accès à l'intégralité des cas de pharmacovigilance (avec le détail du résumé de l'observation) que par demande aux autorités de santé de chaque pays notificateur. Devant le nombre de cas et le prix demandé par certains pays (10 \$ la feuille pour les États-Unis), nous n'avons donc pas pu faire la démarche.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Targeted Oncology* en 2017.

3.2.3. Article

3.2.3.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était de décrire et de comparer, en situation réelle de soins, les effets indésirables des thérapies ciblées utilisées dans le traitement du CCRm entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Méthode

Une extraction de VigiBase®, qui contient les ICSR de l'OMS, a été effectuée. Tous les cas d'effets indésirables notifiés avec l'aflibercept, le bévacizumab, le cétuximab, le panitumumab ou le régorafénib codés en médicament suspect, utilisés dans le traitement du CCR ont été considérés. Pour tous les médicaments, les fréquences des effets indésirables graves ont été comparées entre les patients âgés de moins de 75 et de 75 ans et plus par un test du Chi-2. Pour une sélection d'effets indésirables et chaque médicament, l'association médicament- effet indésirable a été estimée en comparaison aux autres médicaments anticancéreux par le PRR dans les deux groupes d'âge.

Résultats

Parmi les 21 565 ICSR, 74 % étaient considérés comme graves et pour 11 % le critère de gravité codé était le décès. L'âge médian était de 64 ans (intervalle interquartile = 56 - 71 ans) avec 15 % des patients âgés de 75 ans et plus ; 57 % des patients étaient des hommes. Les ICSR graves comprenaient 47 292 effets indésirables : la neutropénie n'était pas plus rapportée chez les patients âgés pour l'ensemble des médicaments, alors que la diarrhée était plus rapportée chez les patients âgés pour le panitumumab. Les affections cardiaques étaient plus rapportées chez les patients âgés, en particulier l'insuffisance cardiaque, en cas de traitement par bévacizumab, cétuximab et régorafénib, tout comme les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. La plupart des associations médicament- effet indésirable n'étaient pas différentes entre les groupes d'âge, sauf les encéphalopathies associées de façon significative au bévacizumab chez les patients âgés.

Conclusion

Les fréquences des effets indésirables graves liés aux thérapies ciblées utilisées dans le traitement du CCRm étaient différentes selon les groupes d'âge mais pas systématiquement plus élevées chez les patients âgés. Pour une sélection d'effets indésirables d'intérêt, l'analyse de détection de signaux n'a pas mis en évidence de problèmes de sécurité particuliers chez les patients âgés. Ces données sont rassurantes et plaident en faveur d'une possibilité de traitement des patients âgés par des thérapies ciblées.

3.2.3.2. Article publié

Gouverneur A, Claraz P, Rousset M, Arnaud M, Fourrier-Réglat A, Pariente A, Aparicio A, Miremont-Salamé G, Noize P. Comparative safety of targeted therapies for metastatic colorectal cancer between elderly and younger patients: a study using the international pharmacovigilance database. Target Oncol 2017 Oct 11. doi: 10.1007/s11523-017-0529-y.

Comparative Safety of Targeted Therapies for Metastatic Colorectal Cancer between Elderly and Younger Patients: a Study Using the International Pharmacovigilance Database

Amandine Gouverneur^{1,2,3}  • Pauline Claraz³ • Marine Rousset^{1,3} • Mickaël Arnaud¹ • Annie Fourrier-Réglat^{1,2,3} • Antoine Pariente^{1,2,3} • Thomas Aparicio⁴ • Ghada Miremont-Salamé^{1,3} • Pernelle Noize^{1,2,3}

© Springer International Publishing AG 2017

Abstract

Background Metastatic colorectal cancer (mCRC) is increasingly treated using targeted therapies. Post-marketing safety of these agents is understudied, especially in the elderly.

Objective This study aimed to compare, according to age, the adverse drug reactions (ADRs) of targeted therapies used for mCRC in real life.

Patients and Methods An extraction of Vigibase, which contains World Health Organization individual case safety reports (ICSRs), was performed. All ADR reports with aflibercept, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, or regorafenib used in CRC were considered. For all drugs, chi-square tests were used to compare frequencies of serious ADRs between patients aged ≥ 75 and < 75 years. For selected ADRs and each drug, the drug-ADR association compared to other anticancer

drugs was estimated through the proportional reporting ratio (PRR) in both age groups.

Results There were 21,565 ICSRs included, among which 74% were serious and 11% were fatal. Median age was 64 years (Inter Quartile Range = 56–71) and 15% of patients were aged ≥ 75 ; 57% were male. Serious ICSRs accounted for 47,292 ADRs. Neutropenia was not more reported in elderly for all drugs while diarrhea was more reported in elderly for panitumumab. Cardiac disorders were more reported in elderly patients, in particular heart failure, especially for bevacizumab, cetuximab, and regorafenib, as were respiratory, thoracic, and mediastinal disorders. Most of PRR were not different between the two groups, except encephalopathies, which were significantly associated with bevacizumab in the elderly only.

Conclusions ADRs related to targeted therapies used for mCRC treatment were different across age groups; yet, not systematically more reported or worse in elderly patients. Selected elderly patients could, therefore, be treated with these targeted therapies.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11523-017-0529-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Amandine Gouverneur
amandine.gouverneur@u-bordeaux.fr

¹ Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team, Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

² Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

³ CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Service de Pharmacologie Médicale, F-33000 Bordeaux, France

⁴ Gastroenterology and Digestive Oncology Department, Saint Louis Hospital, APHP, F-75010 Paris, France

Key Points

Safety data are essential to better evaluate the post-marketing benefit/risk ratio of anticancer medications, especially for the elderly population.

This study - based on worldwide pharmacovigilance data - shows different safety profiles across age groups (< 75 vs. ≥ 75 years), though not always in disadvantage of elderly patients, suggesting that the treatment of selected elderly patients is possible.

1 Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. It is more frequent among the elderly with nearly one third of cases diagnosed in patients aged 75 years or over [1]. At diagnosis, 20% of patients have at least one metastatic site, and approximately 40% will at one point have metastatic CRC (mCRC) [1, 2].

Since 2005, targeted therapies have become available and are recommended for the treatment of mCRC in combination with chemotherapy [3, 4]. Three are recommended in first-line treatment: bevacizumab, which is an antibodies targeting Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and cetuximab and panitumumab, which are both antibodies targeting Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR). Three agents are recommended in subsequent treatment lines: aflibercept, regorafenib, and ramucirumab (all three are anti-angiogenic agents targeting VEGF or its receptors).

Treatment guidelines are based on data from clinical trials that suffer from an underrepresentation of the elderly in general [5], especially for mCRC [6, 7]. While effectiveness of targeted therapies has been studied in real life settings [8–12], few data about their safety are available for the elderly population. Safety data are essential to evaluate the post-marketing benefit/risk ratio, in particular in this population. To our knowledge, no study has investigated targeted therapies safety using worldwide pharmacovigilance data. The aim of this observational study was to describe and to compare the adverse drug reactions (ADRs) reported for targeted therapies used for the treatment of mCRC between elderly and younger patients using an international pharmacovigilance database.

2 Methods

2.1 Data Source

Since 1978, the Uppsala Monitoring Centre (UMC) is in charge of the coordination of the World Health Organization (WHO) Programme for International Drug Monitoring [13]. The Centre receives individual case safety reports (ICSRs) of suspected ADRs sent by national pharmacovigilance centers, which are stored in the WHO global database (VigiBase). In December 2016, over 14 million reports from 120 countries were registered in VigiBase.

2.2 Data Extraction and Selection

All ICSRs involving aflibercept, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, or regorafenib suspected in the occurrence of ADRs or drug interactions, and used for the treatment of CRC, were extracted by the UMC on 1st December 2016. Ramucirumab was not considered in the present study as only

nine ICSRs were recorded in VigiBase at the time of the extraction. Available data through ICSRs included (1) patient data: sex, age; (2) characteristics of the reported ADRs: description of the ADRs coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), seriousness; (3) drugs involved: name, role in the ADRs (suspect, concomitant); and (4) administrative information: country. The seriousness was defined as any untoward medical occurrence that results in congenital anomalies or birth defects, death, life-threatening, hospital admission or prolongation of existing hospital stay, persistent or significant disability/incapacity, or judged as clinically relevant by the physician who reports the case [14]. As some ADRs occurring with chemotherapy regimen may be coded as drug interactions, all ICSRs documented as drug interactions were reviewed by a pharmacologist (AG) and categorized as “real interaction” or “no interaction”. Exclusion criteria were as follows: no MedDRA Preferred Term (PT) reported, “real interaction”, or missing age. Associated conventional chemotherapy reported as suspected or concomitant has been studied.

2.3 Data Analysis

A descriptive analysis was performed. Number and proportion of patients in each class were presented for qualitative variables, and median and interquartile range (IQR) for continuous variables. ICSRs concerning patients aged ≥ 75 years were considered in the elderly group and ICSRs for patients < 75 years in the younger group.

Safety analyses focused on serious ADRs. Among all serious ADRs, the frequencies of ADRs of each System Organ Class (SOC) and High Level Term (HLT) were compared between the two age groups after stratification on each targeted therapy, using the Pearson's chi-square or Fisher exact tests. For selected SOC and HLT, comparisons between age groups were also performed after stratification on the main seriousness criteria. Differences with a *p* value $< 5\%$ were considered statistically significant.

For disproportionality analyses, the proportional reporting ratio (PRR) was estimated with its corresponding 95% confidence interval (95%CI). The PRR is a statistical parameter used in spontaneous reporting databases to detect drug-ADR associations that are reported more frequently than expected. For a given ADR, it informs about the quantity of reports found in excess with the drug of interest compared to other drugs. The PRR was calculated for each targeted therapy in comparison to all other anticancer drugs (Anatomical Therapeutic Chemical classification code L01 “antineoplastic agents”), with CRC as indication, and considering ADRs at the HLT level. Calculations were stratified in the elderly and in the younger populations, and performed only if at least three serious ICSRs were reported. Drug-ADR associations

were considered statistically significant if $PRR \geq 2$ and if the lower boundary of the 95%CI >1 [15].

All descriptive and comparative analyses were performed using SAS® (SAS University Edition, NC, USA) and disproportionality analysis was performed by the UMC.

3 Results

3.1 Population Characteristics

A total of 26,109 ICSRs (from 59 countries) were extracted from VigiBase. Among them, 4544 (17.4%) were excluded, mainly because of missing age (99.7%), and 21,565 were included in the present study (Fig. 1).

The median age of patients in the selected ICSRs was 64.0 years (IQR: 56.0–71.0), 15.2% of ICSRs concerned the elderly, and 56.6% male patients. Characteristics of ICSRs according to both age groups (<75 years vs. ≥ 75 years) are shown in Table 1. There were significantly more males in the elderly. Aflibercept, bevacizumab, and regorafenib were well-balanced between the two age groups; yet, cetuximab was significantly more frequent in ICSRs concerning younger patients and panitumumab in those concerning elderly patients. Regarding associated conventional chemotherapy, 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin were significantly more frequent in ICSRs concerning younger patients, while capecitabine was more frequent in ICSRs concerning the elderly (Table 1). Most of the time, capecitabine was combined with bevacizumab (more than 20% vs. less than 6% with other targeted therapies; see [Electronic Supplementary Material](#)). Serious ICSRs were well-balanced between age groups, except for the seriousness criteria “death” and “Caused/Prolonged hospitalization”, which were significantly more frequent in ICSRs involving elderly patients (Table 1).

3.2 Overall Safety Profile of Targeted Therapies According to Age

The 21,565 ICSRs included in the present study accounted for 57,427 ADRs; 47,292 (82.3%) were serious (Fig. 1). The most frequent SOC were “Gastrointestinal disorders”, “General disorders and administration site conditions” and “Skin and subcutaneous tissue disorders”. When considering only the serious ADRs, four SOC were significantly more frequent in the elderly patients compared to the younger patients: “Cardiac disorders”, “Metabolism and nutrition disorders”, “Nervous system disorders” and “Respiratory, thoracic and mediastinal disorders” (Fig. 2). On the opposite, “General disorders and administration site conditions”, “Hepatobiliary disorders”, “Musculoskeletal and connective tissue disorders”, “Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)” and, “Skin and subcutaneous

tissue disorders” were SOC more frequently represented among serious ADRs reported for younger patients (Fig. 2).

3.3 Safety Profiles of Specific Targeted Therapies According to Age

Serious blood and lymphatic system disorders were similarly reported across age groups for all the targeted therapies, except for aflibercept. In particular, neutropenia (30% febrile) was equally reported in the two age groups. Only one hematological ADR was found more frequently reported and concerned coagulopathies for bevacizumab in the elderly (Table 2).

Although serious gastrointestinal disorders were well-balanced between age groups overall (Fig. 2), differences were observed according to targeted therapies. These ADRs were more frequently reported for cetuximab in the younger, while they were more frequently reported for panitumumab in elderly patients. More specifically, serious diarrhea was significantly more reported for panitumumab in the elderly, as well as stomatitis and ulceration (Table 2). The association of conventional chemotherapy to panitumumab was reported in 84.9% of cases of diarrhea vs. 56.6% of all ADRs.

Serious cardiac disorders were more frequently reported in elderly patients, particularly for bevacizumab, cetuximab, and regorafenib (Table 2); this was especially true for ADRs of heart failures. Nevertheless, differences between the two age groups existed according to the seriousness criterion considered. Bevacizumab was more often associated with fatal ADRs in younger patients, while cetuximab was more often associated with fatal ADRs in elderly patients (see [Electronic Supplementary Material](#)). Ischemic coronary artery disorders were more often reported for aflibercept and bevacizumab in the elderly, with a majority of myocardial infarction (80.4%). Ventricular arrhythmias and cardiac arrest were more reported for cetuximab in the elderly (Table 2).

Serious nervous system disorders were overall more frequently reported in elderly patients, in particular for bevacizumab and aflibercept (Table 2). The specific ADRs that were more frequently observed for bevacizumab in elderly were hemorrhages and cerebrovascular accidents, and transient cerebrovascular events. Interestingly, encephalopathies were not significantly more reported in any age group, regardless of the targeted therapy (Table 2). Fifty-four percent of them were posterior reversible encephalopathy syndrome and 15% leukoencephalopathy.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders were significantly more frequently reported for all the targeted therapies in elderly except for aflibercept. In particular, ADRs related to parenchymal lung disorders were significantly more frequently reported for bevacizumab and panitumumab in the elderly (Table 2). Eighty percent of them were interstitial lung disease.

Fig. 1 Population selection flow chart and distribution of ADRs according to age and seriousness. ICSRs, individual case safety reports; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; PT, preferred term; ADRs, adverse drug reactions

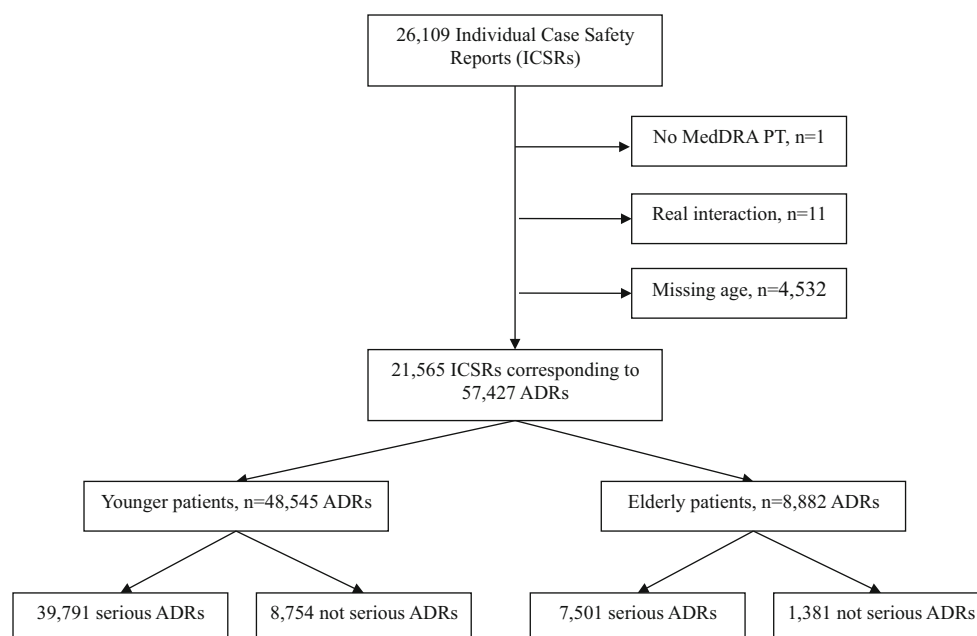


Table 1 Characteristics of included individual case safety reports according to age ($n = 21,565$)

Characteristics, n (%)	Age < 75 years, $n = 18,277$	Age ≥ 75 years, $n = 3288$	p
Median age, years [IQR]	62.0 [55.0–68.0]	78.0 [76.0–80.0]	–
Sex			0.03
Male	10,259 (56.1)	1953 (59.4)	
Female	6907 (37.8)	1203 (36.6)	
Missing data	1111 (6.1)	132 (4.0)	
Targeted therapy ^a			
Aflibercept	668 (3.7)	115 (3.5)	0.66
Bevacizumab	7967 (43.6)	1429 (43.5)	0.89
Cetuximab	5120 (28.0)	850 (25.9)	0.01
Panitumumab	1611 (8.8)	353 (10.7)	0.0004
Regorafenib	3177 (17.4)	564 (17.2)	0.75
Conventional chemotherapy ^a			
At least one cytotoxic drug ^b	10,281 (56.3)	1850 (56.3)	0.99
5-fluorouracil	6956 (38.1)	1123 (34.2)	<0.0001
Capecitabine	2025 (11.1)	478 (14.5)	<0.0001
Irinotecan	5187 (28.4)	761 (23.1)	<0.0001
Oxaliplatin	4575 (25.0)	750 (22.8)	0.007
Seriousness			0.06
Yes	13,363 (73.1)	2490 (75.7)	
No	4257 (23.3)	727 (22.1)	
Missing data	657 (3.6)	71 (2.2)	
Seriousness criteria ^c			
Caused/Prolonged hospitalization	6405 (35.0)	1322 (40.2)	<0.0001
Life-threatening	1347 (7.4)	255 (7.8)	0.79
Death	2022 (11.1)	423 (12.9)	0.02

IQR interquartile range

^a Patients can be treated with more than one drug

^b All cytotoxic drugs, included all platinum salts, gemcitabine or fluoropyrimidine derivatives; ^c Patients can have more than one seriousness criterion

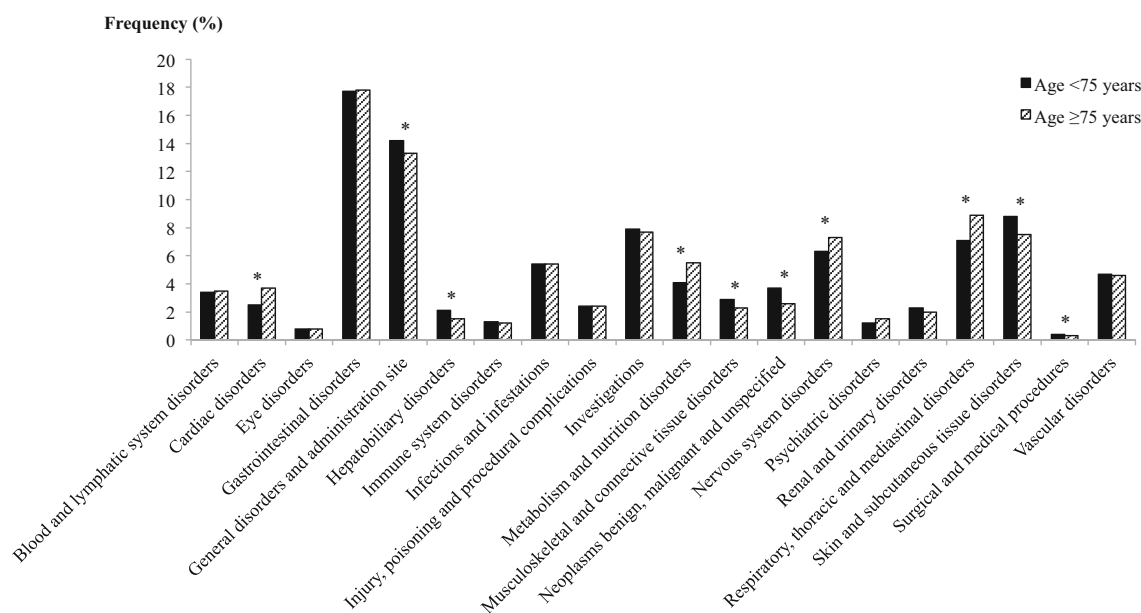


Fig. 2 Frequencies of serious adverse drug reactions in each System Organ Class according to age. *: $p < 0.05$

Overall, general disorders were more frequently reported in ICSRs concerning younger patients but this difference was only significant for bevacizumab. Nevertheless, specific ADRs such as asthenic conditions were more frequently reported for bevacizumab, cetuximab, and regorafenib in elderly patients (Table 2).

Serious skin and subcutaneous tissue disorders were significantly more frequently reported for bevacizumab and regorafenib in the younger group (Table 2). More than 95% of skin and subcutaneous conditions were the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, and 73% of acnes were dermatitis acneiform.

3.4 PRR Analysis

In both age groups, neutropenia, diarrhea, nausea, vomiting, or asthenia were not associated with bevacizumab or cetuximab in comparison with other anticancer drugs (Fig. 3 and [Electronic Supplementary Material](#)). It was the same for cardiac disorders such as heart failures or ischemic coronary artery disorders with bevacizumab and cetuximab. In contrast, ventricular arrhythmias and cardiac arrest were significantly associated with cetuximab in both age groups (Fig. 3 and [Electronic Supplementary Material](#)).

Gastrointestinal ulcers and perforation were significantly associated with bevacizumab, without significant difference between the two groups. Conversely, encephalopathies were significantly associated with bevacizumab in comparison with other anticancer drugs only in the elderly population.

Rashes, eruptions, and exanthems were significantly associated only with cetuximab, in younger and elderly patients (Fig. 3 and [Electronic Supplementary Material](#)).

Regarding aflibercept, regorafenib and panitumumab, PRR analysis could not be performed for the majority of selected ADRs due to insufficient numbers of cases. Briefly, diarrhea was associated with aflibercept in both age groups, and nausea only in the elderly population. Asthenia and hypertension were associated with regorafenib in both age groups, and rashes only in the younger population. An association between panitumumab and rashes was found in both age groups ([Electronic Supplementary Material](#)).

4 Discussion

This is the first worldwide safety study investigating ADRs of individual targeted therapies for the treatment of mCRC, in particular according to age. More than three-quarters of ADRs were serious and, the most frequently reported were those identified in clinical trials [16, 17]. Except for some specific ADRs, such as cardiovascular disorders, the majority of serious ADRs were not more frequently reported in elderly patients. Disproportionality analyses in comparison to other anticancer drugs did not find more ADRs signals in elderly patients. These reassuring results could be partly explained by a rational prescribing of these innovative drugs by physicians in elderly patients. Indeed, available data in ICSRs on conventional chemotherapy associated with targeted therapies suggest that treatment guidelines were followed well: the poorly tolerated combination of capecitabine and cetuximab was reported in less than 6% of cetuximab ICSRs [18]. Furthermore, ICSRs related to intensive chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin in association with targeted therapies was less reported and capecitabine more reported in elderly patients.

Table 2 Description of serious adverse drug reactions according to targeted therapy and age ($n = 47,292$)

Characteristics, n (%)	Aflibercept		p	Bevacizumab		p	Cetuximab		p	Panitumumab		p	Regorafenib		p
	Younger, $n = 1301$	Elderly, $n = 282$		Younger, $n = 16,172$	Elderly, $n = 3198$		Younger, $n = 7923$	Elderly, $n = 1295$		Younger, $n = 2686$	Elderly, $n = 542$		Younger, $n = 12,775$	Elderly, $n = 2289$	
Blood and lymphatic system disorders	107 (8.2)	12 (4.3)	0.02	723 (4.5)	152 (4.8)	0.48	282 (3.6)	47 (3.6)	0.90	133 (5.0)	25 (4.6)	0.74	158 (1.2)	27 (1.2)	0.82
Coagulopathies	1 (0.1)	0 (0.0)	1	38 (0.2)	20 (0.6)	0.0002	12 (0.2)	2 (0.2)	0.98	5 (0.2)	3 (0.6)	0.14	24 (0.2)	7 (0.3)	0.31
Neutropenias	53 (4.1)	7 (2.5)	0.20	318 (2.0)	57 (1.8)	0.49	123 (1.6)	19 (1.5)	0.82	54 (2.0)	12 (2.2)	0.76	24 (0.2)	1 (0.0)	0.16
Cardiac disorders	37 (2.8)	6 (2.1)	0.50	531 (3.3)	165 (5.2)	<0.0001	291 (3.7)	67 (5.2)	0.01	55 (2.1)	12 (2.2)	0.80	94 (0.7)	34 (1.5)	0.0003
Heart failures NEC	10 (0.8)	1 (0.4)	0.70	63 (0.4)	27 (0.8)	0.0006	20 (0.3)	8 (0.6)	0.05	8 (0.3)	4 (0.7)	0.13	11 (0.1)	9 (0.4)	0.001
Ischemic coronary artery disorders	3 (0.2)	3 (1.1)	0.04	148 (0.8)	43 (1.3)	0.02	46 (0.6)	10 (0.8)	0.41	8 (0.3)	4 (0.7)	0.13	32 (0.3)	6 (0.3)	0.92
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	3 (0.2)	0 (0.0)	1	79 (0.5)	11 (0.3)	0.27	73 (0.9)	21 (1.6)	0.02	5 (0.2)	1 (0.2)	1	6 (0.1)	0 (0.0)	0.60
Gastrointestinal disorders	338 (26.0)	75 (26.6)	0.83	3381 (20.9)	665 (20.8)	0.89	1199 (15.1)	165 (12.7)	0.02	342 (12.7)	84 (15.5)	0.08	1975 (15.5)	359 (15.7)	0.79
Diarrhea (excluding infective)	81 (6.2)	20 (7.1)	0.59	592 (3.7)	133 (4.2)	0.18	336 (4.2)	64 (5.0)	0.25	78 (2.9)	33 (6.1)	0.0002	327 (2.6)	65 (2.8)	0.44
Gastrointestinal ulcers and perforation, site unspecified	1 (0.1)	0 (0.0)	1	152 (0.9)	21 (0.7)	0.12	8 (0.1)	1 (0.1)	1	3 (0.1)	1 (0.2)	0.52	27 (0.2)	1 (0.0)	0.11
Intestinal hemorrhage	9 (0.7)	1 (0.4)	1	87 (0.5)	17 (0.5)	0.96	12 (0.2)	2 (0.2)	1	0 (0.0)	1 (0.2)	0.17	39 (0.3)	7 (0.3)	1
Intestinal ulcers and perforation NEC	1 (0.1)	1 (0.4)	0.70	323 (2.0)	60 (1.9)	0.65	28 (0.4)	1 (0.1)	0.11	5 (0.2)	2 (0.4)	0.33	18 (0.1)	1 (0.0)	0.34
Nausea and vomiting symptoms	52 (4.0)	20 (7.1)	0.02	630 (3.9)	137 (4.3)	0.30	319 (4.0)	51 (3.9)	0.88	78 (2.9)	13 (2.4)	0.52	354 (2.8)	67 (2.9)	0.68
Non-site specific gastrointestinal hemorrhages	8 (0.6)	6 (2.1)	0.03	121 (0.8)	34 (1.1)	0.07	36 (0.5)	2 (0.2)	0.12	14 (0.5)	0 (0.0)	0.15	68 (0.5)	18 (0.8)	0.14
Stomatitis and ulceration	31 (2.4)	6 (2.1)	0.80	64 (0.4)	22 (0.7)	0.02	36 (0.5)	4 (0.3)	0.46	24 (0.9)	11 (2.0)	0.02	84 (0.7)	10 (0.4)	0.22
General disorders and administration site conditions	136 (10.5)	28 (9.9)	0.79	2484 (15.4)	393 (12.3)	<0.0001	801 (10.1)	130 (10.0)	0.94	292 (10.9)	47 (8.7)	0.13	2072 (16.2)	409 (17.9)	0.05
Asthenic conditions	43 (3.3)	13 (4.6)	0.28	342 (2.1)	101 (3.2)	0.0003	130 (1.6)	35 (2.7)	0.008	61 (2.3)	12 (2.2)	0.94	868 (6.8)	187 (8.2)	0.02
Death and sudden death	6 (0.5)	0 (0.0)	0.60	275 (1.7)	58 (1.8)	0.65	68 (0.9)	8 (0.6)	0.37	27 (1.0)	8 (1.5)	0.33	129 (1.0)	23 (1.0)	0.98
Healing abnormal NEC	1 (0.1)	0 (0.0)	1	58 (0.4)	10 (0.3)	0.69	3 (0.0)	1 (0.1)	0.45	1 (0.0)	1 (0.2)	0.31	3 (0.0)	0 (0.0)	1
Infections and infestations	90 (6.9)	9 (3.2)	0.02	1049 (6.5)	244 (7.6)	0.02	481 (6.1)	54 (4.2)	0.007	195 (7.3)	29 (5.4)	0.11	388 (3.0)	78 (3.4)	0.35
Metabolism and nutrition disorders	37 (2.8)	20 (7.1)	0.0005	577 (3.6)	152 (4.8)	0.001	311 (3.9)	75 (5.8)	0.002	170 (6.3)	42 (7.8)	0.22	604 (4.7)	131 (5.7)	0.04
Appetite disorders	12 (0.9)	6 (2.1)	0.11	143 (0.9)	46 (1.3)	0.02	47 (0.6)	12 (0.9)	0.16	27 (1.0)	11 (2.0)	0.04	371 (2.9)	79 (3.4)	0.16
Total fluid volume decreased ^a	15 (1.2)	5 (1.8)	0.38	200 (1.2)	52 (1.6)	0.08	106 (1.3)	24 (1.9)	0.14	26 (1.0)	9 (1.7)	0.16	126 (1.0)	29 (1.3)	0.22
Nervous system disorders	93 (7.2)	30 (10.6)	0.05	1145 (7.1)	284 (8.9)	0.0004	423 (5.3)	85 (6.6)	0.07	92 (3.4)	26 (4.8)	0.12	794 (6.2)	126 (5.5)	0.19
	11 (0.9)	6 (2.1)	0.10	230 (1.4)	72 (2.3)	0.0005	31 (0.4)	9 (0.7)	0.12	8 (0.3)	5 (0.9)	0.05	35 (0.3)	10 (0.4)	0.19

Table 2 (continued)

Characteristics, n (%)	Aflibercept		Bevacizumab		Cetuximab		Panitumumab		Regorafenib	
	Younger, n = 1301	Elderly, n = 282	Younger, n = 16,172	Elderly, n = 3198	Younger, n = 7923	Elderly, n = 1295	Younger, n = 2686	Elderly, n = 542	Younger, n = 12,775	Elderly, n = 2289
		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Central nervous system hemorrhages and cerebrovascular accidents	12 (0.9)	1 (0.4)	75 (0.5)	15 (0.5)	6 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	12 (0.1)	1 (0.0)
Encephalopathies NEC	1 (0.1)	1 (0.4)	80 (0.5)	15 (0.5)	37 (0.5)	3 (0.2)	8 (0.3)	2 (0.4)	177 (1.4)	19 (0.8)
Paraesthesia and dysaesthesia	4 (0.3)	0 (0.0)	23 (0.1)	15 (0.5)	1 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transient cerebrovascular events	106 (8.2)	29 (10.3)	1138 (7.0)	267 (8.4)	672 (8.5)	145 (11.2)	268 (10.0)	90 (16.6)	697 (5.5)	151 (6.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.2)	0 (0.0)	130 (0.8)	58 (1.8)	89 (1.1)	23 (1.8)	105 (3.9)	56 (10.3)	21 (0.2)	6 (0.3)
Parenchymal lung disorders NEC	21 (1.6)	4 (1.4)	351 (2.2)	70 (2.2)	46 (0.6)	7 (0.5)	21 (0.8)	2 (0.4)	11 (0.1)	8 (0.4)
Pulmonary thrombotic and embolic conditions	18 (1.4)	6 (2.1)	377 (2.3)	46 (1.4)	1021 (12.9)	167 (12.9)	462 (17.2)	98 (18.1)	1681 (13.2)	251 (11.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	2 (0.1)	128 (1.6)	16 (1.2)	46 (1.7)	14 (2.6)	14 (0.1)	2 (0.1)
Acnes	0 (0.0)	2 (0.7)	57 (0.4)	5 (0.2)	124 (1.6)	22 (1.7)	122 (4.5)	31 (5.7)	272 (2.1)	36 (1.6)
Dermal and epidermal conditions NEC	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (0.4)	5 (0.2)	228 (2.9)	36 (2.8)	118 (4.4)	21 (3.8)	277 (2.2)	34 (1.5)
Rashes, eruptions and exanthems NEC	1 (0.1)	0 (0.0)	74 (0.5)	15 (0.5)	21 (0.3)	3 (0.2)	9 (0.3)	3 (0.6)	374 (2.9)	47 (2.1)
Skin and subcutaneous conditions NEC	85 (6.5)	24 (8.5)	1028 (6.4)	183 (5.7)	397 (5.0)	69 (5.3)	79 (2.9)	9 (1.7)	334 (2.6)	64 (2.8)
Vascular disorders	10 (0.8)	2 (0.7)	33 (0.2)	9 (0.3)	7 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	4 (0.2)
Accelerated and malignant hypertension	2 (0.2)	1 (0.4)	50 (0.3)	7 (0.2)	12 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.1)	8 (0.4)
Hemorrhages NEC	6 (0.5)	3 (1.1)	212 (1.3)	28 (0.9)	30 (0.4)	3 (0.2)	8 (0.3)	1 (0.2)	14 (0.1)	4 (0.2)
Non-site specific embolism and thrombosis	9 (0.7)	5 (1.8)	281 (1.7)	46 (1.4)	35 (0.4)	1 (0.1)	20 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.1)	2 (0.1)
Peripheral embolism and thrombosis	43 (3.3)	8 (2.8)	211 (1.3)	39 (1.2)	30 (0.4)	8 (0.6)	15 (0.6)	2 (0.4)	212 (1.7)	31 (1.4)
Vascular hypertensive disorders NEC										
Other	4 (0.2)	0 (0.0)	39 (0.2)	3 (0.1)	122 (1.5)	17 (1.3)	12 (0.5)	2 (0.4)	12 (0.1)	0 (0.0)
Allergic conditions NEC	7 (0.5)	1 (0.4)	137 (0.9)	20 (0.6)	224 (2.8)	52 (4.0)	20 (0.7)	3 (0.6)	14 (0.1)	3 (0.1)
Non-site specific procedural complications										

NEC not elsewhere classified

^a98.1% of dehydration

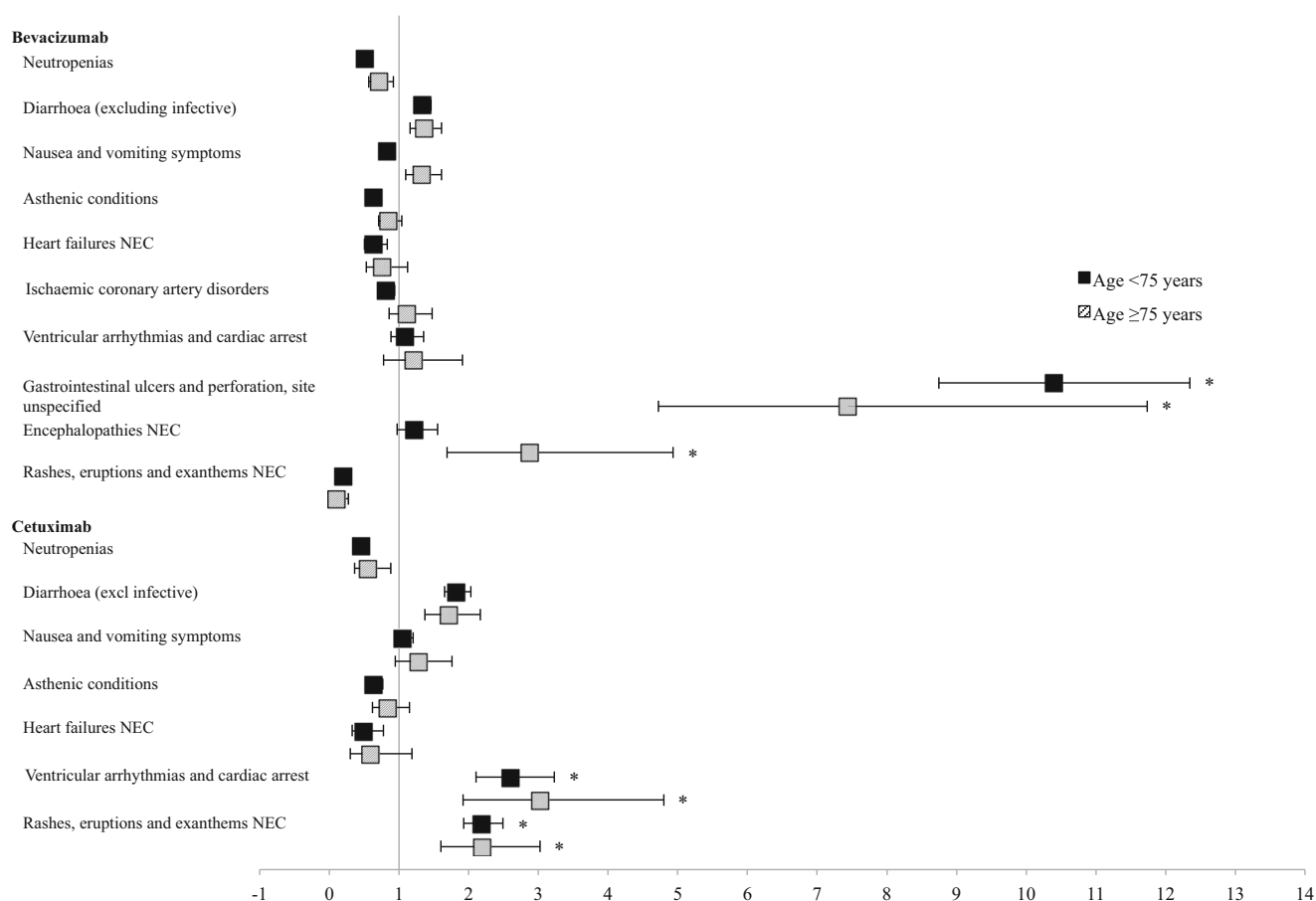


Fig. 3 Proportional Reporting Ratio (PRR) of serious adverse drug reactions according to age. PRR, Proportional reporting ratio; NEC, not elsewhere classified. *: PRR ≥ 2 and 95% confidence interval > 1

Neutropenia, diarrhea, nausea, vomiting, or asthenia are common ADRs of anticancer drugs [19]. In the present study, such ADRs were more reported in the elderly but most of them occurred in association with conventional chemotherapy and disproportionality analyses did not find more signals of these ADRs for each targeted therapy. These results were in agreement with clinical trials and observational study results for bevacizumab but not for cetuximab, for which these ADRs were more reported in the interventional arm [8, 16, 17, 20, 21]. In three clinical trials *post-hoc* analyses, investigators performed stratification on age and did not find any difference for these ADRs [22–24].

Regarding more specific ADRs, cardiac disorders are common for anti-angiogenic agents targeting VEGF or its receptors, in particular bevacizumab; but not for antibodies targeting EGFR [25, 26]. If the exclusion of patients with cardiac comorbidities from treatment with antibodies targeting VEGF is well-admitted by the medical community, cardiac disorders do not represent formal contraindications, but only precautions of use in a summary of product characteristics. Hershman et al. have studied the treatment by bevacizumab according to cardiovascular comorbidities: among patients treated by bevacizumab, one third had risk factors considered

as contraindications and 43% had special warnings. Nevertheless, the authors did not evaluate the difference in ADR frequencies between those groups [27]. In the present study, the frequencies of reported cardiac disorders were similar between bevacizumab and cetuximab, and the association of 5-fluorouracil, known to be cardiotoxic [28], was not more frequent in reports of these ADRs. For bevacizumab, cardiac disorders led to more deaths in younger patients, and the opposite was observed for cetuximab, suggesting a higher level of seriousness for bevacizumab-induced cardiac ADRs. Among cardiac disorders, ventricular arrhythmias and cardiac arrest were more reported for cetuximab, notably in elderly and significantly associated only with cetuximab for all age groups. A hypothesis would be that patients with known cardiovascular comorbidities, especially elderly patients, are less treated by bevacizumab and more oriented towards antibodies targeting EGFR, in case of RAS wild-type tumor [29]. Although cetuximab does not appear to be associated with more frequent cardiac disorders compared to bevacizumab, attention should be paid to elderly patients with cardiac comorbidities treated with this drug.

Among thromboembolic ADRs reported for bevacizumab, some were more frequent in the elderly population (such as

ischemic coronary artery disorders and stroke) and others in the younger (such as non-site specific thromboembolisms). These differences should be investigated, in particular with respect to the difference between venous and arterial thrombosis. Indeed, a pooled analysis of ten clinical trials found no more venous thromboembolism when bevacizumab was added to conventional chemotherapy [9, 24, 30]. On the contrary, arterial thrombosis seems to be more frequent in patients treated by bevacizumab, notably in the elderly [8, 9, 31]. Unfortunately, in our study, many ADRs were reported with terms “embolism” and “thrombosis” without any detail. Unlike cardiac ADRs, vascular disorders were not more reported in the elderly population for cetuximab and three to four times less reported than for bevacizumab. Cetuximab seems to be a correct alternative to bevacizumab and anti-angiogenic agents in patients with thrombosis comorbidity, in case of RAS wild-type tumor.

Respiratory disorders, in particular parenchymal lung disorders, were described ADRs of targeted therapies but not well documented. None of targeted therapies major studies described these ADRs, yet Asmis et al. [22] related only dyspnea, more frequent in patients aged ≥ 65 years. If these ADRs do not seem frequent, they caused or prolonged hospitalization in 50% of cases, and they need to be better investigated.

As expected, serious skin disorders were more reported for cetuximab and panitumumab in comparison to agents targeting VEGF(Rs); yet, no differences were highlighted between younger and elderly patients. Skin disorders are well-described with antibodies targeting EGFR, especially cetuximab: 90% of patients developed skin reaction, mainly rash, and 16% were serious [19]. Moreover, dermatitis acneiform, skin rash and rash severity, in particular grade 2 or higher, would be related to the effectiveness of the treatment [19, 32, 33]. The prophylactic or earlier treatment of skin rashes may result in decreasing their severity [34].

The present study has strengths and limitations that should be discussed. Pharmacovigilance only relies on spontaneous reporting. This study can suffer, as every pharmacovigilance research, from under-reporting. Nevertheless, Alatawi et al. [35] showed that under-reporting is less important for serious ADRs and for ADRs related to biologics, and Gonzalez-Rubio et al. [36] found that ADRs are more reported for elderly patients (twice more for patients aged 76 years or older in comparison to patients aged 55–64 years). According to these data, the potential impact of under-reporting on the present work is expected to be low. At worst, results could overestimate serious ADRs in the elderly population in comparison to the younger population that would not affect the main conclusions of the study. Moreover, one major strength was the use of the largest pharmacovigilance database (VigiBase®), with more than 14 million reported ICSRs from more than 120 countries. This study describes the safety profiles of the studied drugs using worldwide pharmacovigilance

data representative of various settings and clinical practices. The statistical power for comparative and disproportionality analyzes is important and allows for precisely describing specific ADRs for all individual targeted therapies. However, for aflibercept and regorafenib, that are only recommended in second or subsequent treatment lines, the comparisons of ADR frequencies between elderly and younger patients should be interpreted with caution. Finally, the WHO Global ICSRs database does not guarantee the completeness of the data, in particular for drug indication or concomitant drugs. Indeed, some important data such as comorbidities were missing, and the under-reporting of all concomitant drugs prevent using these data to identify comorbidities. Comorbidities data could help to assess whether the ADRs more frequently reported in the elderly were more likely to be related to the presence or not of comorbidities, in particular cardiovascular comorbidities.

To conclude, ADRs related to targeted therapies used for the treatment of mCRC were different across age groups; but not systematically more frequently reported or worse in elderly patients. Selected elderly patients could be treated by targeted therapies. If these results are reassuring for the treatment of the elderly population, further studies are needed to assess the role of comorbidities in ADR occurrence, in particular cardiovascular disorders.

Acknowledgments The authors would like to thank the Uppsala Monitoring Centre (UMC) that provided and gave permission to use the data analyzed in the present study. The authors are indebted to the National Pharmacovigilance Centers that contributed data. The opinions and conclusions in this study are not necessarily those of the various centers or of the WHO. The authors would like to acknowledge Camilla Westerberg for help with extracting data.

Compliance with Ethical Standards

Funding Information No funding source.

Conflict of Interest AG, PC, MR, AFR, GMS declare that they have no conflict of interest. AP coordinates a Pharmacoepidemiology platform granted by ANSM through a 4-year convention (2015–2018), the DRUGS-SAFE project. It aims at providing the ANSM with studies and tools for the assessment of drugs in real life settings. This work is not part of the DRUGS-SAFE project. MA and PN participate in the DRUGS-SAFE project. TA received personal fees from Roche, Novartis, Sanofi, Pierre Fabre, Halio DX, BMS, and Ipsen grants from Bayer, outside the submitted work.

References

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/sections.html Accessed 15 June 2017.

2. Del Rio M, Mollevi C, Vezzio-Vie N, et al. Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PLoS One*. 2013;8:e74599.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
4. Papanicolaou D, Audisio R, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol*. 2015;26:463–76.
5. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2004;22:4626–31.
6. Aparicio T, Pamoukdjian F, Quero L, et al. Colorectal cancer care in elderly patients: Unsolved issues. *Dig Liver Dis*. 2016;48:1112–8.
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*. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.08.001>.
8. Kozloff M, Berlin J, Flynn P, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology*. 2010;78:329–39.
9. Rouyer M, Fourier-Réglat A, Smith D, et al. Effectiveness and safety of first-line bevacizumab plus FOLFIRI in elderly patients with metastatic colorectal cancer: Results of the ETNA observational cohort. *J Geriatr Oncol*. 2016;7:187–94.
10. Jehn C, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:274–8.
11. Fourier-Réglat A, Smith D, Rouyer M, et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol*. 2014;9:311–9.
12. Tahover E, Hubert A, Temper M, et al. An observational cohort study of bevacizumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: safety and efficacy with analysis by age group. *Target Oncol*. 2015;10:55–63.
13. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J*. 2008;42:409–19.
14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255–9.
15. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10:483–6.
16. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335–42.
17. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:692–700.
18. Kwakman JJM, Punt CJA. Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1351–61.
19. Bouché O, Beretta GD, Alfonso PG, et al. The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(Suppl 1):S1–10.
20. Hurwitz H, Tebbutt N, Kabbinnar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist*. 2013;18:1004–12.
21. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408–17.
22. Asmis T, Powell E, Karapetis C, et al. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC)—results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. *Ann Oncol*. 2011;22:118–26.
23. Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: Findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer*. 2009;115:2617–29.
24. Price TJ, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial: An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann Oncol*. 2012;23:1531–6.
25. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al. Cardiac Toxicity From Systemic Cancer Therapy: A Comprehensive Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:94–104.
26. des Guetz G, Uzzan B, Chouahnia K, et al. Cardiovascular toxicity of anti-angiogenic drugs. *Target Oncol*. 2011;6:197–202.
27. Hershman DL, Wright JD, Lim E, et al. Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3592–9.
28. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19:453–8.
29. Tsai H, Marshall J, Weiss S, et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. *Ann Oncol*. 2013;24:1574–9.
30. Hurwitz H, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: A pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011;29:1757–64.
31. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1077–85.
32. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2040–8.
33. Kogawa T, Doi A, Shimokawa M, et al. Early skin toxicity predicts better outcomes, and early tumor shrinkage predicts better response after cetuximab treatment in advanced colorectal cancer. *Target Oncol*. 2015;10:125–33.
34. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007;25:5390–6.
35. Alatawi YM, Hansen RA. Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:761–7.
36. González-Rubio F, Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, et al. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:1287–94.

Appendix

Table S1. Description of conventional chemotherapy according to targeted therapy

Table S2. Description of ADRs seriousness according to targeted therapy

Table S3. Proportional Reporting Ratio (PRR) of serious adverse drug reactions according to age

Table S1. Description of conventional chemotherapy according to targeted therapy

Characteristics, <i>n</i> (%)	Aflibercept			Bevacizumab			Cetuximab			Panitumumab			Regorafenib		
	Younger, n=668	Elderly, n=115	<i>p</i>	Younger, n=7,967	Elderly, n=1,429	<i>p</i>	Younger, n=5,120	Elderly, n=850	<i>p</i>	Younger, n=1611	Elderly, n=353	<i>p</i>	Younger, n=3,177	Elderly, n=564	<i>p</i>
5-fluorouracil	603 (90.3)	107 (93.0)	0.34	4,398 (55.2)	690 (48.3)	< 0.0001	1,570 (30.7)	215 (25.3)	0.002	482 (29.9)	117 (33.1)	0.23	52 (1.6)	7 (1.2)	0.49
Capecitabine	14 (2.1)	2 (1.7)	1	1,775 (22.3)	420 (29.4)	< 0.0001	279 (5.5)	41 (4.8)	0.45	57 (3.5)	19 (5.4)	0.10	17 (0.5)	4 (0.7)	0.54
Irinotecan	573 (85.8)	104 (90.4)	0.18	2,392 (30.0)	310 (21.7)	< 0.0001	2,054 (40.1)	296 (34.8)	0.003	243 (15.1)	52 (14.7)	0.87	32 (1.0)	4 (0.7)	0.50
Oxaliplatin	36 (5.4)	2 (1.7)	0.09	3,529 (44.3)	557 (39.0)	0.0002	799 (15.6)	100 (11.8)	0.004	358 (22.2)	99 (28.1)	0.02	32 (1.0)	4 (0.7)	0.50
At least one cytotoxic drug ^a	622 (93.1)	109 (94.8)	0.51	6,269 (78.7)	1148 (80.3)	0.16	2,943 (57.5)	437 (51.4)	0.0009	615 (38.2)	162 (45.9)	0.007	69 (2.2)	14 (2.5)	0.64

^aAll cytotoxic drugs, including all platinum salts, gemcitabine or fluoropyrimidine derivatives

Table S2. Description of ADRs seriousness according to targeted therapy

Characteristics, <i>n</i> (%)	Caused/prolonged hospitalization			Life threatening			Led to death		
	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>
Aflibercept									
Blood and lymphatic system disorders, n=119	68 (63.6)	10 (83.3)	0.21	2 (1.9)	0 (0.0)	1	10 (9.4)	3 (25.0)	0.13
Cardiac disorders, n=43	23 (62.2)	5 (83.3)	0.40	4 (10.8)	0 (0.0)	1	4 (10.8)	1 (16.7)	0.55
Heart failures NEC, n=11	6 (60.0)	0 (0.0)	0.45	2 (20.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Ischemic coronary artery disorders, n=6	2 (66.7)	3 (100.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest, n=3	1 (100.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (66.7)	0 (0.0)	-
Gastrointestinal disorders, n=413	268 (79.3)	71 (94.7)	0.002	12 (3.6)	9 (12.0)	0.006	34 (10.1)	19 (25.3)	0.0003
Diarrhea (excluding infective), n=101	63 (77.8)	19 (95.0)	0.11	0 (0.0)	2 (10.0)	0.04	4 (4.9)	5 (25.0)	0.01
Nausea and vomiting symptoms, n=72	47 (90.4)	18 (90.0)	1	0 (0.0)	2 (10.0)	0.07	3 (5.8)	4 (20.0)	0.09
Non-site specific gastrointestinal hemorrhages, n=14	6 (75.0)	6 (100.0)	0.47	2 (25.0)	2 (33.3)	1	1 (12.5)	0 (0.0)	1
General disorders and administration site conditions, n=164	99 (72.8)	26 (92.9)	0.02	2 (1.5)	2 (7.1)	0.14	28 (20.6)	9 (32.1)	0.18
Asthenic conditions, n=56	33 (76.7)	13 (100.0)	0.10	0 (0.0)	1 (7.7)	0.23	6 (14.0)	2 (15.4)	1
Infections and infestations, n=99	72 (80.0)	9 (100.0)	0.21	6 (6.7)	3 (33.3)	0.03	15 (16.7)	6 (66.7)	0.003
Metabolism and nutrition disorders, n=57	31 (83.8)	20 (100.0)	0.08	8 (21.6)	2 (10.0)	0.47	3 (8.1)	10 (50.0)	0.0006
Nervous system disorders, n=123	71 (76.3)	27 (90.0)	0.11	14 (15.1)	3 (10.0)	0.76	11 (11.8)	7 (23.3)	0.14
Central nervous system hemorrhages and cerebrovascular accidents, n=17	10 (90.9)	5 (83.3)	1	3 (27.3)	1 (16.7)	1	2 (18.2)	0 (0.0)	0.51
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n=135	75 (70.8)	26 (89.7)	0.04	11 (10.4)	1 (3.5)	0.46	17 (16.0)	10 (34.5)	0.03
Parenchymal lung disorders NEC, n=3	2 (66.7)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Skin and subcutaneous tissue disorders, n=24	11 (61.1)	6 (100.0)	0.13	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (11.1)	2 (33.3)	0.25
Rashes, eruptions and exanthems NEC, n=0	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Vascular disorders, n=109	48 (56.5)	19 (79.2)	0.04	8 (9.4)	5 (20.9)	0.16	5 (5.9)	4 (16.7)	0.11
Hemorrhages NEC, n=3	0 (0.0)	1 (100.0)	0.33	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (50.0)	0 (0.0)	1
Peripheral embolism and thrombosis, n=14	3 (33.3)	3 (60.0)	0.58	0 (0.0)	1 (20.0)	0.36	0 (0.0)	1 (20.0)	0.36
Other									
Non-site specific procedural complications, n=8	5 (71.4)	1 (100.0)	1	2 (28.6)	0 (0.0)	1	1 (13.3)	0 (0.0)	1

Table S2. Continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Caused/prolonged hospitalization			Life threatening			Led to death		
	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>
Bevacizumab									
Blood and lymphatic system disorders, n=873	384 (53.3)	105 (69.1)	0.0004	79 (11.0)	22 (14.5)	0.22	134 (18.6)	35 (23.0)	0.21
Cardiac disorders, n=693	307 (58.1)	105 (63.6)	0.21	124 (23.5)	33 (20.0)	0.35	137 (26.0)	29 (17.6)	0.03
Heart failures NEC, n=89	38 (61.3)	15 (55.6)	0.61	15 (24.2)	2 (7.4)	0.06	12 (19.4)	3 (11.1)	0.54
Ischemic coronary artery disorders, n=191	82 (55.4)	29 (67.4)	0.16	49 (33.1)	16 (37.2)	0.62	26 (17.6)	7 (16.3)	0.84
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest, n=90	41 (51.9)	5 (45.5)	0.69	18 (22.8)	4 (36.4)	0.45	50 (63.3)	5 (45.5)	0.33
Gastrointestinal disorders, n=4,032	2,205 (65.4)	490 (74.0)	<0.0001	408 (12.2)	105 (15.9)	0.008	646 (19.2)	130 (19.6)	0.78
Diarrhea (excluding infective), n=725	446 (75.3)	109 (82.0)	0.10	44 (7.4)	8 (6.0)	0.57	96 (16.2)	19 (14.3)	0.58
Nausea and vomiting symptoms, n=764	459 (72.9)	109 (81.3)	0.04	50 (7.9)	13 (9.7)	0.50	120 (19.1)	18 (13.4)	0.13
Non-site specific gastrointestinal hemorrhages, n=155	73 (60.3)	27 (79.4)	0.04	22 (18.2)	13 (38.2)	0.01	27 (22.3)	5 (14.7)	0.33
General disorders and administration site conditions, n=2,872	918 (37.0)	187 (47.6)	<0.0001	130 (5.2)	22 (5.6)	0.77	659 (26.6)	125 (31.8)	0.03
Asthenic conditions, n=443	186 (54.4)	64 (63.4)	0.11	18 (5.3)	5 (5.0)	0.90	100 (29.2)	24 (23.8)	0.28
Infections and infestations, n=1,286	757 (72.7)	182 (74.6)	0.54	160 (15.4)	37 (15.2)	0.94	251 (24.1)	59 (24.2)	0.98
Metabolism and nutrition disorders, n=729	450 (78.0)	122 (80.3)	0.54	72 (12.5)	13 (8.6)	0.18	112 (19.4)	24 (15.8)	0.31
Nervous system disorders, n=1,425	587 (51.4)	161 (57.1)	0.08	137 (12.0)	24 (8.5)	0.10	215 (18.8)	46 (16.3)	0.33
Central nervous system hemorrhages and cerebrovascular accidents, n=302	125 (54.4)	26 (36.1)	0.007	3 (27.3)	1 (16.7)	1	56 (24.4)	17 (23.6)	0.90
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n=1,400	643 (56.7)	165 (62.0)	0.11	170 (15.0)	22 (8.3)	0.004	221 (19.5)	68 (25.6)	0.03
Parenchymal lung disorders NEC, n=188	72 (55.4)	31 (53.5)	0.81	8 (6.2)	1 (1.7)	0.28	28 (21.5)	22 (37.9)	0.02
Skin and subcutaneous tissue disorders, n=419	159 (42.5)	20 (44.4)	0.80	23 (6.2)	2 (4.4)	1	60 (16.0)	11 (24.4)	0.16
Rashes, eruptions and exanthems NEC, n=60	29 (52.7)	3 (60.0)	1	9 (16.4)	1 (20.0)	1	15 (27.3)	2 (40.0)	0.62
Vascular disorders, n=1,204	506 (49.5)	90 (49.7)	0.95	131 (12.8)	27 (14.9)	0.44	114 (11.1)	19 (10.5)	0.80
Hemorrhages NEC, n=57	18 (36.0)	3 (42.9)	0.70	5 (10.0)	1 (14.3)	0.56	14 (28.0)	0 (0.0)	0.18
Peripheral embolism and thrombosis, n=326	162 (57.7)	21 (46.7)	0.17	31 (11.0)	10 (22.2)	0.04	16 (5.7)	1 (2.2)	0.49
Other									
Non-site specific procedural complications, n=153	66 (49.6)	13 (65.0)	0.20	17 (12.8)	2 (10.0)	1	9 (6.8)	6 (30.0)	0.006

Table S2. Continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Caused/prolonged hospitalization			Life threatening			Led to death		
	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>
Cetuximab									
Blood and lymphatic system disorders, n=325	175 (63.0)	37 (78.7)	0.04	43 (15.5)	4 (8.5)	0.21	66 (23.7)	10 (21.3)	0.71
Cardiac disorders, n=355	183 (63.6)	43 (64.2)	0.92	103 (35.8)	14 (20.9)	0.02	64 (22.2)	27 (40.3)	0.002
Heart failures NEC, n=28	18 (90.0)	4 (50.0)	0.04	5 (25.0)	0 (0.0)	0.28	8 (40.0)	3 (37.5)	1
Ischemic coronary artery disorders, n=56	33 (71.7)	5 (50.0)	0.26	13 (28.3)	2 (20.0)	0.71	9 (19.6)	5 (50.0)	0.10
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest, n=94	38 (52.1)	12 (57.1)	0.68	41 (56.2)	5 (23.8)	0.009	24 (32.9)	14 (66.7)	0.005
Gastrointestinal disorders, n=1,361	857 (71.6)	124 (75.6)	0.28	114 (9.5)	9 (5.5)	0.09	149 (12.5)	25 (15.2)	0.31
Diarrhea (excluding infective), n=399	256 (76.4)	53 (82.8)	0.26	16 (4.8)	2 (3.1)	0.75	31 (9.3)	7 (10.9)	0.67
Nausea and vomiting symptoms, n=369	224 (70.2)	41 (82.0)	0.09	29 (9.1)	3 (6.0)	0.60	28 (8.8)	5 (10.0)	0.79
Non-site specific gastrointestinal hemorrhages, n=38	28 (77.8)	1 (50.0)	0.42	6 (16.7)	0 (0.0)	1	8 (22.2)	1 (50.0)	0.42
General disorders and administration site conditions, n=926	419 (52.5)	84 (65.6)	0.006	101 (12.7)	20 (15.6)	0.36	166 (20.8)	22 (17.2)	0.35
Asthenic conditions, n=165	79 (60.8)	23 (65.7)	0.59	14 (10.8)	5 (14.3)	0.56	16 (12.3)	7 (20.0)	0.27
Infections and infestations, n=533	366 (76.4)	41 (75.9)	0.94	51 (10.7)	4 (7.4)	0.46	107 (22.3)	12 (22.2)	0.98
Metabolism and nutrition disorders, n=386	251 (80.7)	64 (85.3)	0.35	15 (4.8)	1 (1.3)	0.33	47 (15.1)	22 (29.3)	0.004
Nervous system disorders, n=507	234 (55.3)	52 (61.9)	0.27	97 (22.9)	20 (23.8)	0.86	42 (9.9)	13 (15.5)	0.14
Central nervous system hemorrhages and cerebrovascular accidents, n=40	24 (77.4)	7 (77.8)	1	6 (19.4)	4 (44.4)	0.19	6 (19.4)	5 (55.6)	0.08
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n=810	366 (55.0)	89 (61.8)	0.13	163 (24.5)	33 (22.9)	0.69	148 (22.2)	35 (24.3)	0.59
Parenchymal lung disorders NEC, n=112	58 (65.2)	11 (47.8)	0.13	15 (16.9)	3 (13.0)	1	41 (46.1)	10 (43.5)	0.82
Skin and subcutaneous tissue disorders, n=1,180	312 (30.8)	78 (46.7)	<0.0001	134 (13.2)	24 (14.4)	0.69	28 (2.8)	9 (5.4)	0.07
Rashes, eruptions and exanthems NEC, n=261	60 (26.7)	17 (47.2)	0.01	22 (9.8)	1 (2.8)	0.22	6 (2.7)	2 (5.6)	0.30
Vascular disorders, n=463	205 (51.9)	42 (61.8)	0.13	102 (25.8)	19 (27.9)	0.71	39 (9.9)	10 (14.7)	0.23
Hemorrhages NEC, n=14	6 (50.0)	2 (100.0)	0.47	2 (16.7)	0 (0.0)	1	2 (16.7)	1 (50.0)	0.40
Peripheral embolism and thrombosis, n=36	27 (77.1)	0 (0.0)	0.25	0 (0.0)	0 (0.0)	-	3 (8.6)	0 (0.0)	1
Other									
Non-site specific procedural complications, n=276	83 (37.1)	27 (51.9)	0.05	63 (28.1)	16 (30.8)	0.70	23 (10.3)	4 (7.7)	0.57

Table S2. Continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Caused/prolonged hospitalization			Life threatening			Led to death		
	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>
Panitumumab									
Blood and lymphatic system disorders, n=158	73 (54.9)	20 (80.0)	0.02	8 (6.0)	1 (4.0)	1	34 (25.6)	4 (16.0)	0.30
Cardiac disorders, n=67	32 (58.2)	10 (83.3)	0.19	13 (23.6)	2 (16.7)	0.72	20 (36.4)	4 (33.3)	1
Heart failures NEC, n=12	5 (62.5)	2 (50.0)	1	3 (37.5)	0 (0.0)	0.49	4 (50.0)	1 (25.0)	0.58
Ischemic coronary artery disorders, n=12	4 (50.0)	4 (100.0)	0.21	1 (12.5)	2 (50.0)	0.24	3 (37.5)	1 (25.0)	1
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest, n=6	1 (20.0)	1 (100.0)	0.33	0 (0.0)	0 (0.0)	-	5 (100.0)	1 (100.0)	-
Gastrointestinal disorders, n=426	224 (65.5)	60 (71.4)	0.30	17 (5.0)	1 (1.2)	0.22	45 (13.2)	16 (19.1)	0.17
Diarrhea (excluding infective), n=111	52 (66.7)	24 (72.7)	0.53	3 (3.9)	0 (0.0)	0.55	12 (15.4)	6 (18.2)	0.71
Nausea and vomiting symptoms, n=91	38 (48.7)	10 (76.9)	0.06	0 (0.0)	0 (0.0)	-	3 (3.9)	5 (38.5)	0.001
Non-site specific gastrointestinal hemorrhages, n=14	12 (85.7)	0 (0.0)	-	3 (21.4)	0 (0.0)	-	5 (35.7)	0 (0.0)	-
General disorders and administration site conditions, n=339	169 (57.9)	30 (63.8)	0.44	8 (2.7)	2 (4.3)	0.63	82 (28.1)	13 (27.7)	0.95
Asthenic conditions, n=73	36 (59.0)	11 (91.7)	0.05	1 (1.6)	0 (0.0)	1	6 (9.8)	1 (8.3)	1
Infections and infestations, n=224	138 (70.8)	19 (65.5)	0.56	17 (8.7)	1 (3.5)	0.48	27 (13.9)	4 (13.8)	1
Metabolism and nutrition disorders, n=212	125 (73.5)	32 (76.2)	0.72	8 (4.7)	0 (0.0)	0.36	31 (18.2)	3 (7.1)	0.08
Nervous system disorders, n=118	54 (58.7)	14 (53.9)	0.66	5 (5.4)	0 (0.0)	0.58	15 (16.3)	12 (46.2)	0.001
Central nervous system hemorrhages and cerebrovascular accidents, n=13	7 (87.5)	4 (80.0)	1	1 (12.5)	0 (0.0)	1	1 (12.5)	4 (80.0)	0.03
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n=358	158 (59.0)	54 (60.0)	0.86	39 (14.6)	10 (11.1)	0.41	112 (41.8)	30 (33.3)	0.15
Parenchymal lung disorders NEC, n=161	53 (50.5)	38 (67.9)	0.03	19 (18.1)	7 (12.5)	0.36	58 (55.2)	24 (42.9)	0.13
Skin and subcutaneous tissue disorders, n=559	169 (36.7)	39 (39.8)	0.56	13 (2.8)	5 (5.1)	0.22	45 (9.8)	11 (11.2)	0.66
Rashes, eruptions and exanthems NEC, n=139	51 (43.2)	9 (42.9)	0.98	4 (3.4)	2 (9.5)	0.22	13 (11.0)	1 (4.8)	0.69
Vascular disorders, n=88	47 (59.5)	4 (44.4)	0.48	9 (11.4)	2 (22.2)	0.31	16 (20.3)	0 (0.0)	0.20
Hemorrhages NEC, n=0	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Peripheral embolism and thrombosis, n=21	13 (65.0)	1 (100.0)	1	3 (15.0)	0 (0.0)	1	2 (10.0)	0 (0.0)	1
Other									
Non-site specific procedural complications, n=23	10 (50.0)	0 (0.0)	0.23	5 (25.0)	1 (33.3)	1	2 (10.0)	1 (33.3)	0.36

Table S2. Continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Caused/prolonged hospitalization			Life threatening			Led to death		
	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>	Younger	Elderly	<i>p</i>
Regorafenib									
Blood and lymphatic system disorders, n=185	103 (65.2)	19 (70.4)	0.60	18 (11.4)	6 (22.2)	0.13	36 (22.8)	8 (29.6)	0.44
Cardiac disorders, n=128	72 (76.6)	16 (47.1)	0.002	12 (12.8)	0 (0.0)	0.03	20 (21.3)	8 (23.5)	0.79
Heart failures NEC, n=20	6 (54.6)	3 (33.3)	0.41	3 (27.3)	0 (0.0)	0.22	5 (45.5)	3 (33.3)	0.67
Ischemic coronary artery disorders, n=38	23 (71.9)	3 (50.0)	0.36	2 (6.3)	0 (0.0)	1	5 (15.6)	3 (50.0)	0.09
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest, n=6	4 (66.7)	0 (0.0)	-	1 (16.7)	0 (0.0)	-	3 (50.0)	0 (0.0)	-
Gastrointestinal disorders, n=2,334	955 (48.4)	188 (52.4)	0.16	50 (2.5)	2 (0.6)	0.02	388 (19.7)	58 (16.2)	0.12
Diarrhea (excluding infective), n=392	151 (46.2)	34 (52.3)	0.37	9 (2.8)	0 (0.0)	0.37	61 (18.7)	7 (10.8)	0.13
Nausea and vomiting symptoms, n=421	191 (54.0)	32 (47.8)	0.35	5 (1.4)	0 (0.0)	1	74 (20.9)	11 (16.4)	0.40
Non-site specific gastrointestinal hemorrhages, n=86	51 (75.0)	15 (83.3)	0.55	4 (5.9)	2 (11.1)	0.60	13 (19.1)	6 (33.3)	0.21
General disorders and administration site conditions, n=2,481	882 (42.6)	175 (42.8)	0.93	34 (1.6)	2 (0.5)	0.08	465 (22.4)	74 (18.1)	0.05
Asthenic conditions, n=1,055	353 (40.1)	77 (41.2)	0.90	10 (1.2)	0 (0.0)	0.22	154 (17.7)	33 (17.7)	0.98
Infections and infestations, n=466	255 (65.7)	47 (60.3)	0.36	23 (5.9)	1 (1.3)	0.15	88 (22.7)	13 (16.7)	0.24
Metabolism and nutrition disorders, n=735	318 (52.7)	63 (48.1)	0.34	20 (3.3)	1 (0.8)	0.15	127 (21.0)	26 (19.9)	0.76
Nervous system disorders, n=920	285 (35.9)	50 (39.7)	0.41	16 (2.0)	5 (4.0)	0.19	129 (16.3)	25 (19.8)	0.32
Central nervous system hemorrhages and cerebrovascular accidents, n=45	22 (62.9)	7 (70.0)	1	7 (20.0)	4 (40.0)	0.23	18 (51.3)	5 (50.0)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n=848	288 (41.3)	49 (32.5)	0.04	19 (2.7)	1 (0.7)	0.23	152 (21.8)	26 (17.2)	0.21
Parenchymal lung disorders NEC, n=27	14 (66.7)	3 (50.0)	0.64	6 (28.6)	0 (0.0)	0.28	12 (57.1)	2 (33.3)	0.38
Skin and subcutaneous tissue disorders, n=1,932	572 (34.0)	89 (35.5)	0.66	19 (1.1)	2 (0.8)	1	205 (12.2)	28 (11.2)	0.64
Rashes, eruptions and exanthems NEC, n=311	119 (43.0)	16 (47.1)	0.65	4 (1.4)	0 (0.0)	1	33 (11.9)	3 (8.8)	0.78
Vascular disorders, n=398	132 (39.5)	29 (45.3)	0.39	4 (1.2)	3 (4.7)	0.09	44 (13.2)	9 (14.1)	0.85
Hemorrhages NEC, n=18	8 (80.0)	2 (25.0)	0.05	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Peripheral embolism and thrombosis, n=11	5 (55.6)	1 (50.0)	1	0 (0.0)	1 (50.0)	0.18	1 (11.1)	1 (50.0)	0.35
Other									
Non-site specific procedural complications, n=17	10 (71.4)	0 (0.0)	0.05	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (14.3)	2 (66.7)	0.12

ADRs, adverse drug reactions; NEC, not elsewhere classified.

Table S3. Proportional Reporting Ratio (PRR) of serious adverse drug reactions according to age

Characteristics, <i>PRR</i> (95% <i>CI</i>)	Bevacizumab		Cetuximab	
	Younger	Elderly	Younger	Elderly
Neutropenias	0.52 (0.47-0.58)	0.72 (0.57-0.92)	1.16 (0.98-1.38)	0.57 (0.36-0.88)
Diarrhea (excluding infective)	1.35 (1.25-1.46)	1.37 (1.16-1.61)	1.83 (1.66-2.03)	1.72 (1.37-2.17)
Nausea and vomiting symptoms	0.84 (0.77-0.92)	1.33 (1.10-1.61)	1.06 (0.94-1.20)	1.29 (0.94-1.76)
Asthenic conditions	0.64 (0.58-0.72)	0.86 (0.71-1.04)	0.65 (0.55-0.77)	0.84 (0.62-1.15)
Heart failures NEC	0.65 (0.51-0.83)	0.77 (0.53-1.13)	0.50 (0.32-0.78)	0.60 (0.30-1.19)
Ischemic coronary artery disorders	0.82 (0.72-0.94)	1.12 (0.86-1.47)	1.16 (0.98-1.38)	1.10 (0.79-1.83)
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	1.09 (0.88-1.35)	1.22 (0.77-1.91)	2.60 (2.11-3.23) ^a	3.03 (1.92-4.80) ^a
Gastrointestinal ulcers and perforation, site unspecified	10.40 (8.75-12.35) ^a	7.44 (4.72-11.7) ^a	1.09 (0.54-2.18)	- ^b
Encephalopathies NEC	1.23 (0.98-1.55)	2.89 (1.69-4.93) ^a	0.24 (0.11-0.54)	- ^b
Rashes, eruptions and exanthems NEC	0.21 (0.16-0.28)	0.11 (0.05-0.27)	2.19 (1.93-2.49) ^a	2.20 (1.60- 3.02) ^a

PRR, proportional reporting ratio; NEC, not elsewhere classified; ICSRs: individual case safety reports.

^aSignificant, PRR ≥ 2 and 95% confidence interval >1 ; ^bnot reached, less than 3 serious ICSRs reported.

3.2.4. Discussion des principaux résultats

À notre connaissance, l'étude LOPEVI est la première étude internationale de pharmacovigilance décrivant la sécurité d'emploi des différentes thérapies ciblées utilisées dans le traitement du CCRm, notamment avec une stratification selon l'âge. Plus des trois quarts des effets indésirables étaient considérés comme graves et les plus fréquemment signalés correspondaient à ceux identifiés dans les essais cliniques [28, 31, 41, 48, 128, 129]. A l'exception de certains effets indésirables, par exemple cardiovasculaires, la majorité des effets indésirables graves n'ont pas été plus fréquemment signalés chez les patients âgés. Hormis pour les encéphalopathies sous bévacizumab (effet indésirable bien décrit), les analyses de disproportionnalité, en comparaison aux autres médicaments anticancéreux, n'ont pas retrouvé de signaux associés uniquement aux patients âgés. Si ces résultats sont rassurants pour le traitement de la population âgée, d'autres études sont nécessaires pour évaluer le rôle des comorbidités dans l'apparition des effets indésirables, en particulier les affections cardiovasculaires.

La pharmacovigilance ne repose que sur des notifications spontanées. Cette étude peut souffrir, comme chaque étude de pharmacovigilance, d'une sous-notification des effets indésirables. Néanmoins, Alatawi *et al.* [130] ont montré que la sous-notification est moins importante pour les effets indésirables graves et pour ceux liés aux médicaments biologiques et, González-Rubio *et al.* [131] ont constaté que les effets indésirables sont plus souvent signalés pour les patients âgés (deux fois plus pour les patients âgés de 76 ans et plus par rapport aux patients âgés de 55 à 64 ans). Selon ces données, l'impact potentiel de la sous-notification sur notre étude devrait être faible. Au maximum, les fréquences d'effets indésirables graves pourraient être surestimées dans la population âgée par rapport à la population plus jeune, ce qui n'influence pas les principales conclusions de l'étude.

Toutefois, il était également intéressant d'étudier la sécurité d'emploi comparative des thérapies ciblées entre les patients âgés et les patients plus jeunes à partir de données de cohortes observationnelles non affectées par ce phénomène de sous-notification et permettant d'étudier, en miroir de la sécurité d'emploi, l'effectivité comparative des thérapies ciblées entre les mêmes groupes d'âge. De plus, les données de cohortes observationnelles permettaient de se pencher sur la question de l'influence d'un autre paramètre important à prendre en compte, la fragilité, qui couvre de nombreux paramètres susceptibles d'aggraver le pronostic clinique des patients, en termes de survie et de sécurité d'emploi des médicaments anticancéreux.

3.3. Mise en commun des cohortes ETNA et EREBUS (étude STROMBOLI)

3.3.1. Objectifs

Ce travail a été initié avec l'objectif de décrire l'utilisation, la sécurité d'emploi et l'effectivité des principales thérapies ciblées utilisées dans le traitement de première ligne du CCRm, en situation réelle de soins, et de stratifier cette description selon l'âge et un critère de fragilité.

3.3.2. Considérations méthodologiques

La cohorte STROMBOLI correspond à la mise en commun des données de deux cohortes observationnelles existantes : les cohortes ETNA et EREBUS. Ces deux études ont été conduites par la plateforme Bordeaux PharmacoEpi labélisée par l'Inserm (CIC 1401) et l'Université de Bordeaux, et adossée au service hospitalier et universitaire de Pharmacologie médicale de Bordeaux. Un des avantages de cette analyse commune des données était de décrire les paramètres d'intérêt indépendamment de la thérapie ciblée administrée en première ligne. De plus, une analyse stratifiée selon l'âge avait été conduite dans chacune de ces deux cohortes [99, 132]. La mise en commun des données a également permis d'augmenter la puissance statistique et les effectifs de patients âgés. Un seuil de 75 ans a donc pu être considéré ici au lieu de 70 ans appliqué à ces analyses antérieures et moins justifié cliniquement.

Brièvement, la cohorte ETNA est une cohorte observationnelle menée dans 28 hôpitaux publics et privés du Sud-Ouest de la France. Tous les patients ayant initié un traitement par bévacizumab entre janvier 2006 et décembre 2007 ont été identifiés à partir des registres de délivrances nominatives des pharmacies hospitalières. Seuls ont été inclus les patients ayant des métastases inopérables traités par bévacizumab en première ligne d'un CCRm. Ils ont été suivis pendant deux ans après le début du traitement par bévacizumab. La cohorte EREBUS est une cohorte observationnelle menée dans 65 hôpitaux publics et privés de France. Tous les patients ayant débuté un traitement par cétuximab entre janvier 2009 et décembre 2010 ont été identifiés selon les mêmes modalités que pour la cohorte ETNA. Les patients ayant des métastases inopérables et un statut KRAS de type sauvage, traités par cétuximab en première ligne d'un CCRm, ont été inclus et suivis pendant deux ans après le début du traitement par cétuximab. La méthodologie très proche de ces cohortes était propice à la mise en commun de leurs données [133, 134].

Avant la réalisation de cette étude, une demande d'autorisation de mise en commun des données a été faite à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) qui a rendu un avis favorable (Annexe 8).

Ces deux cohortes sont multicentriques avec une bonne représentation des différents types de centres (CHU, centre hospitalier, centre de lutte contre le cancer, clinique) permettant une bonne évaluation du traitement des patients âgés en France. Comme dans toute étude observationnelle de terrain, il pourrait se poser la question d'un potentiel biais de sélection ayant favorisé une inclusion préférentielle de patients plus jeunes, en meilleur état de santé et ayant un bon pronostic ou des modalités de traitement optimales. Si l'existence de ce biais ne peut être totalement exclue, il est peu vraisemblable qu'il puisse intervenir de

Chapitre 3. Effectivité et sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les sujets âgés et/ou fragiles en comparaison aux sujets jeunes et/ou non fragiles

façon importante. En effet, l'identification initiale des patients traités se faisant de manière exhaustive pour un centre à partir des registres de délivrances nominatives des pharmacies hospitalières, les médecins acceptant de participer incluaient tous les patients qu'ils suivaient sans sélection au cas par cas. Le principal motif de refus de participation des médecins était un manque de temps et moins de 1 % des patients identifiés s'étaient opposés au recueil des données. Enfin, les caractéristiques des patients des cohortes ETNA et EREBUS sont concordantes avec les caractéristiques attendues chez les patients atteints d'un CCR, en faveur d'une bonne représentativité des patients recrutés [133, 134].

Pour ce qui est des analyses stratifiées, alors qu'un âge de 75 ans et plus pour définir la population âgée semble de plus en plus faire consensus, la définition de la fragilité est plus difficile à établir, d'autant plus avec l'utilisation de données de cohortes préexistantes non gériatriques. En effet, nous avons été confrontés à deux difficultés : i) l'absence de données gériatriques (comme la dépendance, *etc.*) et ii) un recueil de données à l'inclusion pas totalement harmonisé entre les deux cohortes (comme le nombre de médicaments concomitants, *etc.*).

Dans un premier temps, nous souhaitions construire un score de fragilité *a priori*, selon les données de la littérature [57, 135–140]. Parmi les variables disponibles, nous avons identifié un indice de masse corporelle bas, un nombre de comorbidités important, un score ECOG-PS élevé, ainsi qu'une anémie et une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min. Cependant, ces variables pouvaient ne pas être adaptées au contexte du CCRm, en particulier l'anémie puisque ce cancer peut saigner abondamment. Après identification de ces variables, leur combinaison en un score composite s'est avérée complexe et très arbitraire. En outre, il était difficile d'aboutir à une variable binaire (fragile/non fragile). Or, après avis de deux gériatres travaillant en oncologie, la notion de sujets « modérément » fragiles semblait peu pertinente cliniquement et nous avons donc conclu à l'impossibilité de construire un score de fragilité robuste par cette méthode. Ainsi, nous avons reconsidéré la construction de cet indicateur en utilisant les facteurs associés au décès et aux effets indésirables de grade 3/4 dans l'étude STROMBOLI elle-même.

Le choix du critère d'évaluation combiné (décès toutes causes ou effet indésirable de grade 3/4) pour identifier des facteurs de fragilité nous est apparu le plus pertinent : en effet, si un médicament est administré en vue d'allonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients, le risque d'effet indésirable grave entre en compte dans le choix de la prise en charge des patients et peut compromettre l'efficacité du traitement.

Ce travail a conduit à la rédaction d'un article scientifique soumis dans la revue *European Journal of Cancer*.

3.3.3. Article

3.3.3.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était de décrire les modalités d'utilisation, l'effectivité d'emploi et la sécurité des thérapies ciblées dans le traitement de première ligne du CCRm en fonction de l'âge et de la fragilité.

Chapitre 3. Effectivité et sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les sujets âgés et/ou fragiles en comparaison aux sujets jeunes et/ou non fragiles

Méthode

Les données de deux cohortes de patients initiant un traitement par bévacizumab ou cétuximab en première ligne d'un CCRm ont été mises en commun. Un critère de fragilité *ad hoc* a été défini selon les facteurs associés au décès ou à la survenue d'un effet indésirable de grade 3/4 au cours du suivi dans une modélisation multivariée de Cox. L'utilisation, la sécurité d'emploi, la survie globale et la survie sans progression à deux ans ont été comparées entre les patients plus jeunes et les patients âgés (< 75 versus ≥ 75 ans) et entre les patients non fragiles et les patients fragiles selon le critère de fragilité *ad hoc*.

Résultats

Parmi les 800 patients inclus, 51,4 % étaient traités par bévacizumab, 62,3 % étaient des hommes, 15,8 % avaient 75 ans et plus et 14,8 % avaient un score ECOG-PS ≥ 2 . Dans l'analyse multivariée de Cox, un score ECOG-PS ≥ 1 , un nombre de sites métastatiques > 1 et des transaminases anormales étaient associés au décès ou à un effet indésirable de grade 3/4 et donc pris en compte dans le critère de fragilité *ad hoc*. Les patients fragiles (12,5 %) n'étaient pas plus âgés que les patients non fragiles (âge médian 64,0 versus 65,0 ans, $p = 0,64$). Les comorbidités cardiaques et rénales étaient plus fréquentes chez les patients âgés (60,3 % versus 42,3 %, $p = 0,0002$ et 10,3 % versus 4,7 %, $p = 0,001$, respectivement) en comparaison aux patients plus jeunes et aucune différence n'était retrouvée entre les patients fragiles et non fragiles. En association avec la thérapie ciblée, les patients âgés étaient plus souvent traités par un protocole à base de 5-fluorouracile seul (6,4 % versus 0,5 %, $p = 0,0003$). Les effets indésirables de grade 3/4 n'étaient pas différents selon les groupes d'âge et de fragilité. Les médianes de survies globale et sans progression étaient équivalentes entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais plus courtes chez les patients fragiles que chez les patients non fragiles.

Conclusion

L'âge ne peut pas être le principal critère utilisé pour décider de la prise en charge des patients atteints de CCRm. Si le score ECOG-PS semble être important, les caractéristiques de la maladie métastatique sont également déterminantes. Cette grande cohorte de patients atteints de CCRm traités par des thérapies ciblées confirme que des patients âgés peuvent bénéficier d'un traitement comme les patients plus jeune et interroge sur l'utilisation de ces médicaments innovants chez les patients fragiles, indépendamment de l'âge.

3.3.3.2. Article soumis

Gouverneur A, Coutureau J, Jové J, Rouyer M, Grelaud A, Duc S, Gérard S, Smith D, Ravaud A, Droz C, Bernard M-A, Lassalle R, Fourier-Réglat A, Noize P; on behalf the ETNA study group and the EREBUS study group. Patterns of use, safety and effectiveness of targeted therapies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer according to age and frailty: the STROMBOLI study. Soumis à European Journal of Cancer (2^{ème} soumission).

Patterns of use, safety and effectiveness of targeted therapies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer according to age and frailty: the STROMBOLI study

Amandine Gouverneur^{1,2,3}, Juliette Coutureau^{1,3}, Jérémy Jové^{2,4}, Magali Rouyer^{2,4}, Angela Grelaud^{2,4}, Sophie Duc⁵, Stéphane Gérard⁶, Denis Smith⁷, Alain Ravaud⁷, Cécile Droz^{2,4}, Marie-Agnès Bernard^{2,4}, Régis Lassalle^{2,4}, Annie Fourrier-Réglat^{1,2,3}, Pernelle Noize^{1,2,3}; on behalf the ETNA study group and the EREBUS study group

1 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team PHARMACOEPIDEMIOLGY, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

2 Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Bordeaux, France

3 CHU de Bordeaux, Pôle de Santé publique, Service de Pharmacologie médicale, F-33000 Bordeaux, France

4 ADERA, F-33608 Pessac, France

5 Service de Gériatrie, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

6 Service de Gériatrie, CHU Toulouse, Toulouse, France

7 Service d'Oncologie médicale, CHU Bordeaux, France

Corresponding author

Dr Amandine Gouverneur

Service de Pharmacologie Médicale

CHU et Université de Bordeaux

Zone Nord Carreire - Bâtiment 1A - Case 36

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex, France

Tel. +33 (0)5 57 57 46 59

Fax. +33 (0)5 57 57 46 60

E-mail: amandine.gouverneur@u-bordeaux.fr

Abstract

Background

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is increasingly treated using targeted therapies. Their real-life evaluation is insufficient, especially in elderly and frail patients. The aim was to describe use, safety, and effectiveness of targeted therapies in first-line mCRC treatment according to age and frailty.

Patients and Methods

Two cohorts of patients initiating bevacizumab or cetuximab for first-line mCRC treatment were pooled. An *ad hoc* frailty criterion was developed considering factors associated with death or grade 3/4 adverse event in Cox multivariate modelling. Use, safety, 2-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared between younger and elderly patients (<75 vs ≥ 75 years) and not frail and frail patients according to the frailty criterion.

Results

800 patients (51.4% bevacizumab) were included: 62.3% male, 15.8% ≥ 75 years, 14.8% ECOG-PS ≥ 2 . In multivariate analysis, ECOG-PS ≥ 1 , >1 metastatic site and abnormal transaminases were associated with death or grade 3/4 adverse event and considered in the frailty criterion. Frail patients (12.5%) were not older than not frail patients (median age 64.0 vs 65.0 years, $p=0.64$). Cardiac and renal disorders were more frequent in elderly patients (60.3% vs 42.3%, $p=0.0002$ and 10.3% vs 4.7%, $p=0.001$ respectively); yet, not in frail patients. Elderly patients were more often treated with 5-fluorouracil alone (6.4% vs 0.5%, $p=0.0003$). Grade 3/4 adverse events were not different across age and frailty groups. OS and PFS were similar between elderly and younger patients but shorter in frail patients than in not frail patients.

Conclusion

The age cannot be the main criterion to decide care of mCRC patients. If ECOG-PS seems to be important, the characteristics of the metastatic disease are also determinant. This large cohort of mCRC patients treated with targeted therapies confirms that elderly patients can benefit from treatment as younger and questions their use in frail patients independently of age.

Keys word: molecular targeted therapy; colorectal neoplasm; neoplasm metastasis; aged; frail elderly

Key message: Age cannot be the main criteria for treatment decision in mCRC. Conversely, cancer related characteristics (*e.g.* ECOG-PS, number of metastatic sites) should be considered. This large cohort of mCRC patients treated in first-line with targeted therapies reinforces their benefit in elderly patients. The benefit of treatment in frail patients regardless of age needs to be further investigated.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. It is more frequent among the elderly; nearly one third of incident cases are diagnosed in patients aged 75 years or over [1]. At diagnosis, 20% of patients have at least one metastatic site, and approximately 40% will at one point have metastatic CRC (mCRC) [2, 3]. Since 2005, targeted therapies have become available and recommended for the treatment of mCRC, in combination with chemotherapy [4, 5]. The bevacizumab, an antibody targeting Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the cetuximab, an antibody targeting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) are the most frequently used in first-line treatment [5].

Clinical trials of targeted therapies in mCRC suffer from an underrepresentation of elderly or frail patients [6] and thus, only provide information on healthy subjects fit to undergo treatment with anticancer medications. In routine clinical practice, targeted therapies may be prescribed to patients who would be excluded from clinical trials because of advanced age or other frailty parameters (*e.g.* comorbidities, physical incapacity, *etc.*). As a consequence, observational studies are necessary to fill this gap in understanding.

Frailty is becoming an important factor to take into account in the management of cancer patients and covers all vulnerability parameters that could worsen the clinical prognosis (survival and tolerability to anticancer medications) [5, 7, 8]. Older age is often recognized as a factor of frailty, yet this is reconsidered because insufficient to exclude patients from intensive anticancer treatment. In clinical practice, multidimensional comprehensive geriatric assessment (CGA) elderly cancer patients is often difficult to perform, hence short detection tools of frailty were developed (*e.g.* G8, Vulnerable Elder Survey-13 (VES-13)) [9, 10]. It is also possible to use existing detection tools of geriatric syndromes such as loss of autonomy (*e.g.* Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL)) [11, 12]. To date, there is no clear consensus on the definition of frailty in elderly cancer patients and few data are available about its frequency and its impact independently of age [13, 14].

The aim of the STROMBOLI study was to describe the use, safety, and effectiveness of targeted therapies used in first-line mCRC treatment in a real-life setting; more specifically, stratified analyses on age and frailty were performed.

METHODS

Study design and population

The STROMBOLI cohort corresponds to the pooled population of two existing observational cohorts: ETNA and EREBUS. Details on the ETNA and EREBUS studies have been reported elsewhere [15, 16]. Briefly, ETNA was an observational cohort study conducted in 28 public and private clinical centres of Southwest France. All patients who initiated bevacizumab between January 2006 and December 2007 were identified using nominative dispensations from hospital pharmacies. Patients treated for first-line mCRC with inoperable metastases were included and followed for 2 years after initiation of first-line therapy. EREBUS was an observational cohort study conducted in 65 public and private clinical centres of France. All patients who initiated cetuximab between January 2009 and December 2010 were identified using the same process as for the ETNA cohort. Patients treated for first-line mCRC with inoperable metastases and KRAS wild-type status were included and followed for 2 years after initiation of first-line therapy.

Before inclusion in the ETNA and EREBUS cohorts, patients were informed of the study objectives and data collection, and could indicate their wish not to participate. The STROMBOLI study protocol was approved by the French data protection agencies. In accordance with French regulations for observational studies applicable at the time of the study conception, ethics committee approval was not required.

Available data

Data extracted from patients medical records at baseline and during follow-up of both cohorts were pooled. Baseline characteristics included demographic data, history of CRC (primary tumour and metastatic disease), significant medical history, as well as clinical and biological exams before initiation of first-line therapy. During the 2 years of follow-up, patterns of bevacizumab or cetuximab use in first-line therapy were collected including doses, timing of administration, combined chemotherapy, as well as adverse events occurring at each treatment cycle, treatment response, and subsequent treatment lines (with or without targeted therapy).

Adverse events documented in the medical files were classified according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 3.0.[17] Treatment response evaluation in current practice by CT-scan every 2 to 3 months was based on the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) [17, 18].

Definition of an ad hoc frailty criterion

Because existing frailty scores were mainly developed in geriatric populations with all-type cancers, an *ad hoc* frailty criterion was defined using data from the STROMBOLI cohort. Firstly, the list of all potential frailty markers available was established in agreement with two clinicians specialized in oncology and geriatrics (see Supplementary material S1 for details). Secondly, Cox proportional hazards modelling was used to identify the factors independently associated with a higher risk of a combined outcome: death or grade 3/4 adverse event providing hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). The baseline was the initiation of the first-line therapy and the follow-up was censored at death, the first grade 3/4 adverse event, loss to follow-up, or the end of the study period whichever came first. For

Chapitre 3. Effectivité et sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les sujets âgés et/ou fragiles en comparaison aux sujets jeunes et/ou non fragiles

variables with >10% of missing data, a multiple imputation by Markov Chain Monte Carlo was performed [19]. All variables associated with a $p < 0.25$ in univariate analyses were included in an initial multivariate model, and the less significantly associated variables successively removed to keep only those associated with a $p < 0.05$. However, to minimize confounding, age and sex were systematically kept in the model. Finally, according to results of the multivariate model, the frailty criterion was built by (i) assigning HR-dependent weights to each class of factors associated with death or grade 3/4 adverse event and (ii) determining the most appropriate threshold to consider frailty as a dichotomous variable.

Stratified analyses

Two stratified analyses were performed: the first to compare younger and elderly patients (<75 years vs ≥ 75 years) and the second to compare not frail and frail patients according to the *ad hoc* frailty criterion. Categorical variables were compared across groups using Pearson's chi-square test, or Fisher's exact chi-square test where appropriate. Continuous variables were compared across groups using Student t-test. Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) were estimated in all groups using the Kaplan-Meier method. OS was defined as the interval between start of first-line therapy and death from any cause and PFS as the interval between start of first-line therapy and first disease progression or death. Median OS and PFS estimates along with their 95%CI were reported, as well as 2-year OS and PFS rates (with 95%CI). OS or PFS were compared across groups using the log rank test. All analyses were performed using SAS® statistical software (SAS Institute, version 9.4, Cary, NC).

RESULTS

Study population characteristics

A total of 800 patients were included in the STROMBOLI cohort, 411 (51.4%) were treated with bevacizumab and 389 (48.6%) with cetuximab. The median age was 64.0 years [InterQuartile Range (IQR): 58.0-72.0]; 126 patients (15.8%) were ≥ 75 years old, 498 (62.3%) were male and 585 (73.1%) had a primary tumour in the colon. The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) was ≥ 2 for 118 patients (14.8%) and 361 (45.1%) had at least one cardiovascular disorder. Most patients (73.5%) received irinotecan-based chemotherapy regimen in combination with targeted therapy and more than one-third (35.6%) had at least one dose reduction of targeted therapy. Premature discontinuation of first-line therapy was observed in 84.1% of patients, nearly two-thirds of those due to progressive disease (63.9%) and 8.3% to poor tolerability. The incidence of grade 3/4 adverse events was 52.0%, most frequently asthenia (10.5%), diarrhoea (9.3%) and neutropenia (8.9%).

Definition of the ad hoc frailty criterion

After 2 years of follow-up, 585 patients (73.1%) presented with the outcome of interest: 399 (49.9%) had at least one grade 3/4 adverse event and 186 (23.3%) had died. In the univariate Cox proportional hazards analyses, all tested variables except the primary tumour site were associated with death or grade 3/4 adverse event with $p < 0.25$ and were considered for multivariate analyses (see Supplementary material S1). In the multivariate analysis adjusted on age and sex, ECOG-PS ≥ 1 , number of metastatic sites > 1 and abnormal transaminases were found to be associated with a higher risk of death or grade 3/4 adverse event (Table 1) and considered for the determination of the *ad hoc* frailty criterion as follows: a score from 0 to 2.5 was established by giving weights to each class of those variables depending on the value of the HR (0 for HR=1, 0.5 for HR between 1 and 1.5 and 1 for HR ≥ 1.5 ; Tables 1 and 2). Patients were categorized as frail if they had a score of at least 1.5 points; others were categorized as not frail.

Stratified analyses according to age and frailty

Elderly patients (≥ 75 years) represented 15.8% of the cohort population and frail patients (score ≥ 1.5) 12.5%. Frail patients were not significantly older than not frail patients (median age 64.0 vs 65.0 years, $p=0.64$; Table 3). Only twelve elderly patients (9.5%) were classified as frail.

ECOG-PS ≥ 1 was significantly more frequent in elderly patients in comparison to younger patients (65.0% vs 53.0%, $p=0.005$). Denutrition was more frequent in elderly and frail patients (13.5% vs 6.7%, $p=0.007$ and 13.0% vs 7.0%, $p=0.04$ respectively). Synchronous metastases were more frequently observed in frail patients (81.0% vs 69.7%, $p=0.02$). Among medical history, cardiac and renal disorders were significantly more frequent in elderly patients (60.3% vs 42.3%, $p=0.0002$ and 10.3% vs 4.7%, $p=0.01$ respectively); yet, not in frail patients. Anemia was more frequent both in elderly and frail patients (57.9% vs 48.1%, $p=0.04$ and 64.0% vs 47.6%, $p=0.0008$ respectively; Table 3).

Regarding treatment patterns, elderly patients were more often treated with 5-fluorouracil alone (6.4% vs 0.5%, $p=0.0003$) whereas there was no significant difference across frailty groups ($p=0.75$). There was no difference in the delay between the chemotherapy and targeted therapy initiation between age groups and frailty groups even if the targeted therapy initiation seemed to be more frequently delayed in frail patients (45.0% vs 37.7%, $p=0.16$). Elderly patients had less frequently dose reductions in comparison to younger patients (28.6% vs 38.4%, $p=0.01$), but no difference was found between frailty groups. Definitive discontinuation of first-line therapy was more frequent in frail patients in comparison to not frail (94.0% vs 82.7%, $p=0.005$), without differences between age groups. Elderly and frail patients had less frequently a metastasectomy (15.9% vs 24.6%, $p=0.03$ and 5.0% vs 25.9%, $p<0.0001$ respectively). There was no difference between frail and not frail patients regarding the initiation of a second-line therapy; yet, elderly patients seemed to have less frequently a second-line treatment (58.8% vs 67.1%, $p=0.08$).

In terms of grade 3/4 adverse events, there was no significant difference between age and frailty groups; however, a trend for a higher frequency of blood and lymphatic system disorders was observed in frail patients in comparison to not frail patients (28.0% vs 19.7%, $p=0.06$; Table 4).

There was no difference between elderly and younger patients in terms of OS (median 22.8 months 95%CI [18.2; -] vs 24.0 months [23.2; -], $p=0.37$; Figure 1A) and PFS (median 9.7 months 95%CI [8.0; 10.9] vs 9.6 months [9.2; 10.1], $p=0.38$; Figure 2A). OS and PFS were significantly different between frail and not frail patients: median OS 14.9 months 95%CI [11.6; 20.6] vs not reached, $p<0.0001$ and median PFS 7.0 months 95%CI [5.8; 8.8] vs 9.9 months [9.5; 10.5], $p=0.0001$; Figures 1B and 2B). OS and PFS rates were reported in Supplementary material S2.

DISCUSSION

The STROMBOLI study is one of the largest observational cohorts of patients treated with the two major targeted therapies available in first-line for mCRC treatment. Its strength is to provide data on all useful aspects for post-marketing evaluation (*i.e.* use, safety and effectiveness) in 800 patients, especially patients that would have been excluded from clinical trials: patients with an ECOG-PS ≥ 2 (14.8%), patients with cardiovascular comorbidities (45.1%) or patients with biological abnormalities (low hemoglobin 49.6% or low creatinine clearance 16.3%).

The first interest of this large cohort was to study the concept of frailty in a homogeneous non-geriatric population of mCRC patients. Because the evaluation of the impact of frailty should not focus on survival alone but must also consider safety, it was decided to identify factors associated with a combined outcome: death or grade 3/4 adverse event [8, 20]. Older age was not found to be a risk factor of this combined outcome and there was little overlap between elderly and frail populations. Again, this suggests that older age and frailty may not be imperatively related concepts. Moreover, among all tested frailty markers not related to mCRC that are often considered in rapid detection tools of frailty (*e.g.* Body Mass Index, comorbidities, *etc.*), none was found to be independently associated with the outcome of interest except poor ECOG-PS. The two other risk factors were related to mCRC: the number of metastatic sites and the abnormal transaminases (potential marker of liver metastases). This is in line with results from existing studies that have studied prognostic factors of survival specifically in mCRC patients [21–23]. The prognostic score proposed by Köhne *et al.* before the area of targeted therapies included four factors associated with early death: ECOG-PS, number of metastatic sites, abnormal alkaline phosphatases and low white blood cells count [21]. More recently, Kabbinavar *et al.* [22] showed that this score could be extended to patients treated with bevacizumab in association with 5-fluorouracil-based regimen while Desot *et al.* [23] found that ECOG-PS and low white blood cells count could be sufficient to classify patients at risk of death in a study including patients treated with bevacizumab, cetuximab or panitumumab. As in the present study, ECOG-PS is highlighted as a risk factor in most of evaluations. One explanation could be that this variable explains some other frailty aspects (such as denutrition) that were found to be associated with death or grade 3/4 adverse event in univariate analyses. Indeed, in a study evaluating whether CGA add further information with respect to the ECOG-PS in elderly cancer patients, components of the CGA, especially ADL and IADL, and ECOG-PS were strongly correlated whereas there was no correlation between comorbidities and ECOG-PS [24]. Even if ECOG-PS alone cannot be sufficient to detect frail patients who will not benefit from treatment, all these data show that this is an important factor to take into account especially since it is systematically evaluated by the oncology community contrary to most available detection tools.

Another main interest of this cohort analysis is the comparisons performed between the younger and elderly patients but also the frail and not frail patients regardless of age. Unlike frailty, age seems to be a factor driving the patterns of use (*e.g.* 5-fluorouracil alone, second-line treatment) but not the effectiveness in terms of survival outcomes. Safety was not modified neither by older age, nor frailty. This confirms existing data from studies with lower sample sizes or focussing on a specific targeted therapy that demonstrated that elderly treated

patients have the same benefit without more adverse events than younger patients. In the BRITE cohort, studying bevacizumab only, four age groups were compared: <65 years, 65 to 74 years, 75 to 79 years and ≥ 80 years. If median PFS was similar across all age groups (ranging from 8.6 to 10.0 months), median OS was only different between patients aged ≥ 80 years and those aged <75 years (ranging from 16.8 to 24.6 months). Except for arterial thromboembolic events which were more frequently reported in patients aged ≥ 75 years, the safety profile was equivalent across all age groups [25]. In an Australian cohort studying the use of chemotherapy and bevacizumab in patients aged ≥ 65 years, three factors were associated with no treatment by bevacizumab: the age (≥ 75 years), the type of centre (public or private hospital) and the Charlson comorbidity index (≥ 3); yet, not an ECOG-PS ≥ 2 . However, in multivariate Cox analyses, age and Charlson comorbidity index were not associated with death contrary to ECOG-PS ≥ 2 that was significantly associated [26]. Finally, our results confirm existing data suggesting that the use of targeted therapies in the elderly population is effective and safe in real-life setting. Moreover, age and comorbidities were still too often criteria to exclude patients from these treatments unlike ECOG-PS.

To conclude, age cannot be the main criterion to decide the global care of mCRC patients. If the ECOG-PS seems to be important, all criteria regarding the metastatic disease are also determinant. Results from this large cohort of mCRC patients treated in first-line with targeted therapies reinforce the benefit of these treatments in elderly patients as younger patients. Future studies are needed to better understand treatment determinant in the elderly population with regard to frailty and to evaluate the real benefit of treatment in frail patients regardless of age.

Acknowledgements

The authors wish to thank the ETNA study group that included: D. Smith-CHU Bordeaux, N. Tubiana-Mathieu - CHU Limoges, P. Michel - CHU Rouen, R. Guimbaud - CHU Toulouse, Y. Becouarn - Institut Bergonié Bordeaux, F. Viret - Institut Paoli-Calmettes Marseille, R. Guimbaud - Institut Claudius Regaud Toulouse, D. Larregain-Fournier - CH Bayonne, Y. Botreau - CH Cahors, P. Texereau - CH Mont de Marsan, D. Auby - CH Libourne, L. Gautier-Felizot - CH Dax, I. Loury-Larivière - CH Pau, E. Brudieux - CH Villeneuve sur Lot, L. Cany - Polyclinique Francheville Périgueux, C. Lecaille - Polyclinique Bordeaux Nord, D. Jaubert - Clinique Tivoli Bordeaux, P. Guichard - Polyclinique Bordeaux Rive Droite, O. Bernard - Clinique Calabet Agen, L. Vives - CH Saint Gaudens, N. Taoubi - CH Villefranche de Rouergue, M. Martinez - Clinique du Parc Toulouse, F. Burki - Clinique de l'Union Toulouse, I. Roque - Clinique des Cèdres Cornebarrieu, F. Thouveny - Clinique du Pont de Chaume Montauban and MH. Gaspard - Clinique Claude Bernard Albi.

The authors wish to thank the EREBUS study group that included: Clinique Calabet - Agen, Clinique de l'Europe - Amiens, Centre P. Papin - Angers, Clinique générale d'Annecy, CH d'Argenteuil, CH d'Auxerre, CH de Bar Le Duc, CH de Bastia, CH de Bayonne, Clinique Paulmy - Bayonne, CHU de Besançon, CH de Blois, Polyclinique Bordeaux Nord, Hôpital St André - Bordeaux, Institut Bergonié - Bordeaux, Clinique Tivoli - Bordeaux, CH de Brive, Polyclinique St Jean - Cagnes sur Mer, CH de Cannes, CH de Carcassonne, CHU de Clermont-Ferrand, CH de Cognac, CH de Dax, CHU de Dijon, Centre médical de Forcilles - Ferolles-Attilly, Clinique Sainte Marguerite - Hyères, CH de La Roche sur Yon, CH de La Rochelle, CHU de Grenoble, CH du Chesnay, CH du Coudray, CH du Mans, CH de Libourne, CHU de Limoges, Clinique de la Sauvegarde - Lyon, CH St Joseph - Marseille, Hôpital Beauregard - Marseille, CH de Montauban, CH de Mont de Marsan, CHU de Montbéliard, CH de Montélimar, Centre Val d'Aurelle - Montpellier, Centre Azuréen de Cancérologie - Mougins, CH de Nevers, CHU de Nice, Centre A. Lacassagne - Nice, Hôpital Cochin - Paris, CH de Pau, Polyclinique Francheville - Périgueux, Hôpital Haut-Lévêque - Pessac, CHU de Poitiers, CH de Rambouillet, CH de Roubaix, CHU de Rouen, Clinique Armoricaïne de Radiologie - St Briec, CH Privé de la Loire - St Etienne, Institut de Cancérologie de la Loire - St Priest en Jarez, Polyclinique de l'Ormeau - Tarbes, CHI de Toulon, Hôpital Purpan - Toulouse, Hôpital Rangueil - Toulouse, CHU de Tours, CHU de Valenciennes, CH de Vannes, Hôpital P. Brousse - Villejuif.

Funding source: The present analyses were not supported by any specific funding.

The ETNA cohort was supported by partial funding from the French National Clinical Research Programme (*Programme Hospitalier de Recherche Clinique*) from the French Ministry of Health [grant number 2005/PHRC/INCa/DHOS], and an additional unconditional grant from Roche SAS, manufacturers of bevacizumab, who had no role in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the report for publication. The EREBUS study was supported by an unconditional grant from Merck Santé s.a.s. (37, rue St Romain, 69008 Lyon 1, France).

Disclosure: The authors have declared no conflicts of interest related to this work.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 177–193.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/sections.html. (19 October 2017, date last accessed)
3. Del Rio M, Mollevi C, Vezzio-Vie N et al. Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PloS One* 2013; 8: e74599.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
5. Papamichael D, Audisio R, Glimelius B et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015; 26: 463–476.
6. Gouverneur A, Salvo F, Berdaï 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* 2017. August 22 [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.jgo.2017.08.001.
7. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* 2014; 9: e115060.
8. Handforth C, Clegg A, Young C et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015; 26: 1091–1101.
9. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23: 2166–2172.
10. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1691–1699.
11. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9: 179–186.
12. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914–919.
13. Huisingh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 8–15.
14. Biganzoli L, Boni L, Becheri D et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool? *Ann Oncol* 2013; 24: 494–500.
15. Fourrier-Réglat A, Smith D, Rouyer M et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2014; 9: 311–319.
16. Smith D, Sa-cunha A, Rouyer M et al. Outcomes according to tumor RAS and BRAF mutation status in patients treated with cetuximab in 1st-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from EREBUS cohort. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_3): P-327.

17. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, 2006.
<http://www.ctep.cancer.gov>.
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216.
19. Rubin DB. Multiple Imputation after 18+ Years. *J. Am. Stat. Assoc.* 1996; 91(434):473–489.
20. Aparicio T, Pamoukdjian F, Quero L et al. Colorectal cancer care in elderly patients: Unsolved issues. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1112–1118.
21. Köhne C-H, Cunningham D, Di Costanzo F et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil- based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 308–317.
22. Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 2008; 75: 215–223.
23. Desot E, de Mestier L, Volet J et al. Prognostic factors in patients with non resectable metastatic colorectal cancer in the era of targeted biotherapies: relevance of Köhne's risk classification. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 330–335.
24. Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494–502.
25. Kozloff M, Berlin J, Flynn P et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology* 2010; 78: 329–339.
26. Parakh S, Wong H, Rai R et al. Patterns of care and outcomes for elderly patients with metastatic colorectal cancer in Australia. *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 387–394.

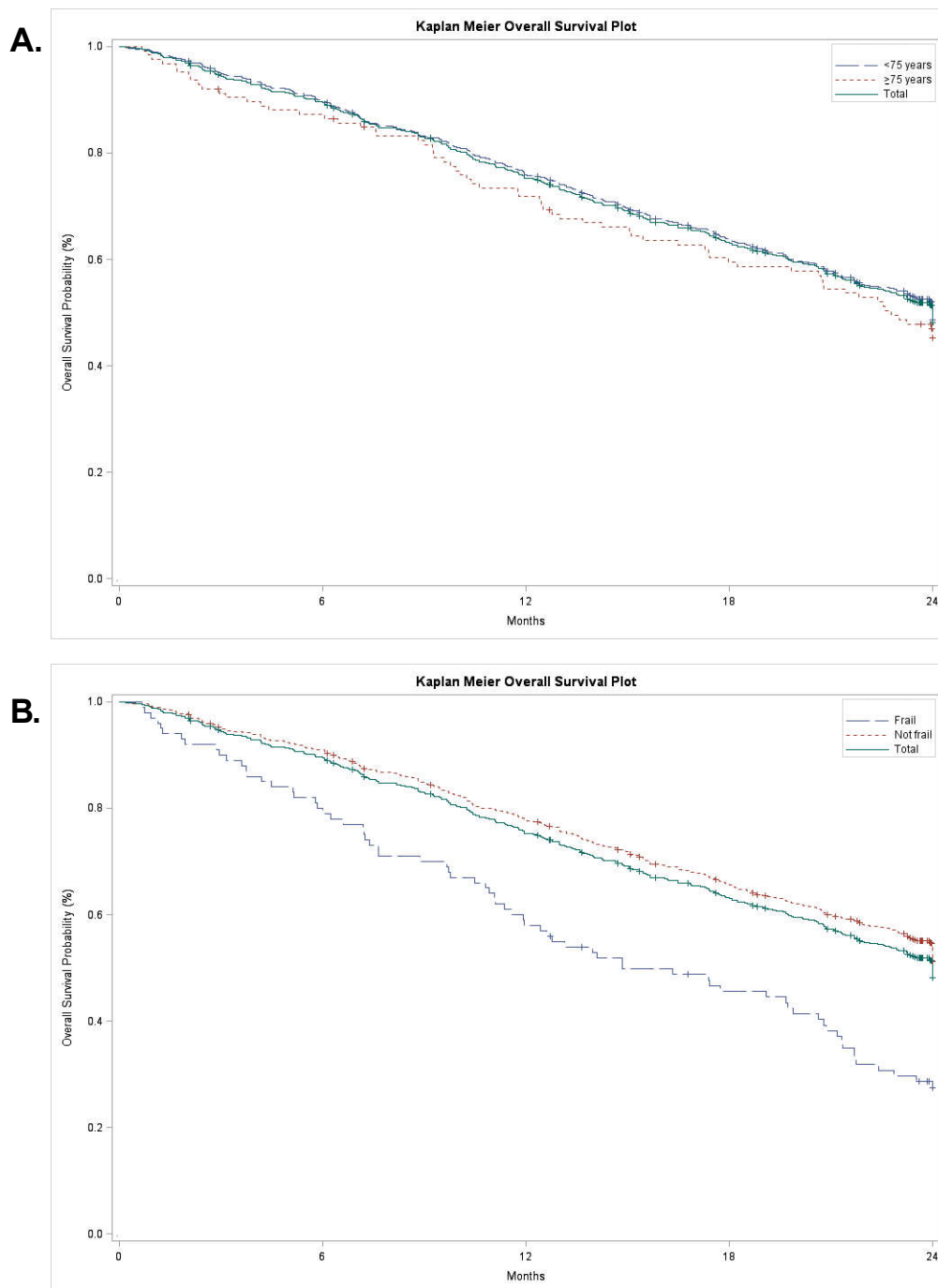


Figure 1: Overall survival (OS) during the 24 months after inclusion (Kaplan-Meier curve) OS is estimated by the Kaplan-Meier method. A: OS stratified according to age: <75 years vs ≥75 years; B: OS stratified according to risk of death or adverse events grade 3/4: not frail vs frail.

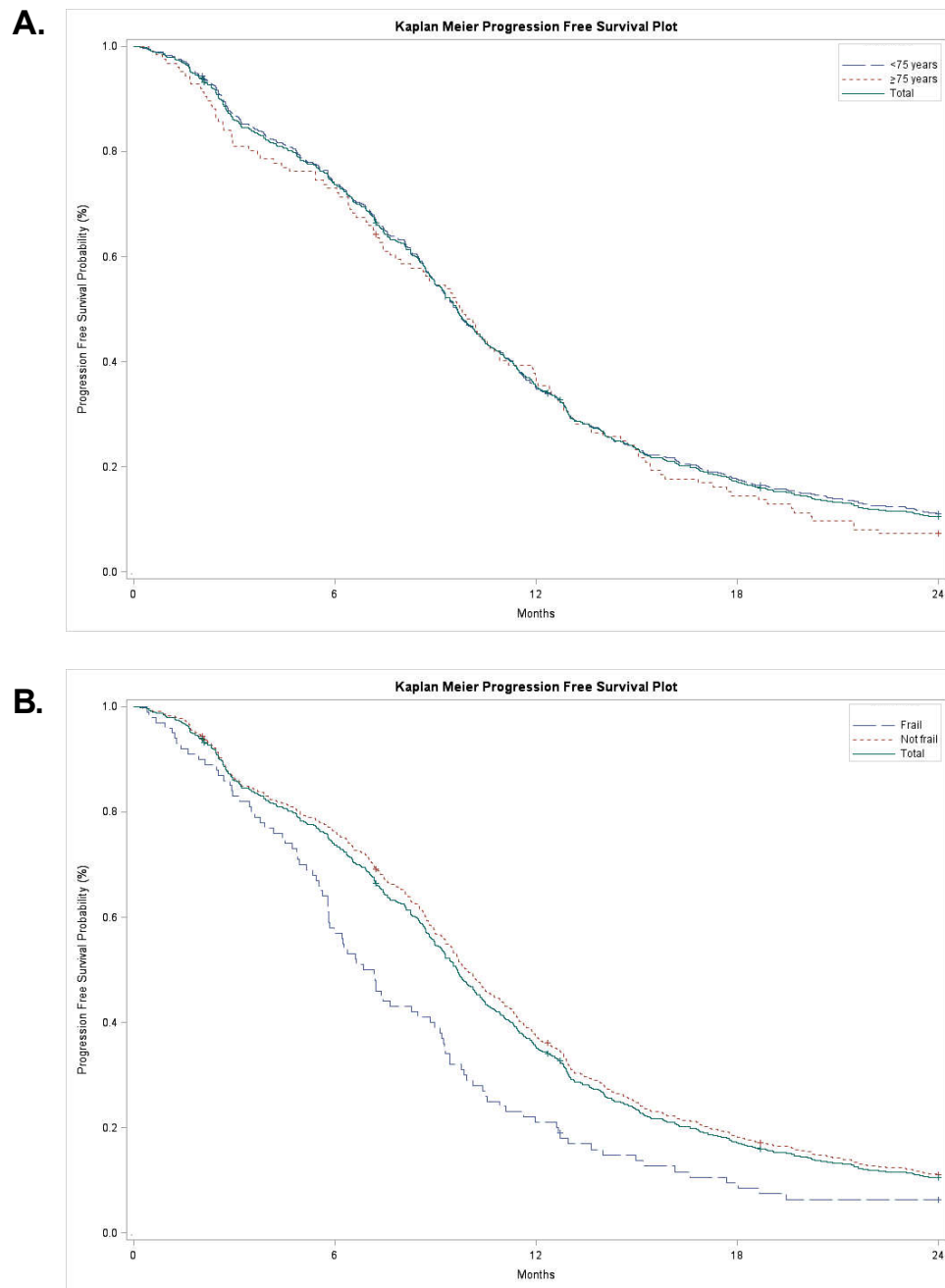


Figure 2: Progression free survival (PFS) during the 24 months after inclusion (Kaplan-Meier curve) PFS is estimated by the Kaplan-Meier method. A: PFS stratified according to age : <75 years vs ≥ 75 years; B: PFS stratified according to risk of death or adverse events grade 3/4: not frail vs frail

Table 1. Factors associated with death or grade 3/4 adverse event in the STROMBOLI cohort according to multivariable Cox analyses

	Event vs no event, HR ^a [95% CI]	<i>p</i>
ECOG-PS		<0.0001
0	1	
1	1.38 [1.12 - 1.71]	
≥2	1.96 [1.50 - 2.56]	
Number of metastatic sites		0.0023
One site	1	
Two sites	1.41 [1.13 - 1.76]	
Three or more sites	1.56 [1.14 - 2.14]	
Lung metastases		0.0405
No	1	
Yes	0.78 [0.61 - 0.99]	
Transaminases		0.0292
Normal	1	
Abnormal	1.25 [1.02 - 1.53]	

^a Adjusted on age and sex; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Intervals; vs: versus

Table 2. Determination of the *ad hoc* frailty score for the STROMBOLI study

	Points
ECOG-PS	
0	0
1	0.5
≥2	1
Number of metastatic sites	
One site	0
Two sites	0.5
Three or more sites	1
Transaminases	
Normal	0
Abnormal	0.5
Total	2.5

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Table 3. Baseline demographic and clinical characteristics according to age and frailty in the STROMBOLI study (n=800)

Characteristics, <i>n</i> (%)	Patients aged <75 years, n=674	Patients aged ≥75 years, n=126	<i>p</i>	Not frail patients, n=700	Frail patients, n=100	<i>p</i>
Age, years - median [IQR]	62.0 [57.0 - 68.0]	77.0 [76.0 - 80.0]	<0.0001	65.0 [58.0 - 72.0]	64.0 [57.0 - 70.5]	0.64
Male	414 (61.4)	84 (66.7)	0.27	435 (62.1)	63 (63.0)	0.87
ECOG-PS			0.005			<0.0001
0	270 (40.1)	31 (24.6)		301 (43.0)	0 (0.0)	
1	264 (39.2)	57 (45.2)		276 (39.4)	45 (45.0)	
≥2	93 (13.8)	25 (19.8)		63 (9.0)	55 (55.0)	
Missing data	47 (7.0)	13 (10.3)		60 (8.6)	0 (0.0)	
Body mass index (BMI)^a			0.007			0.04
Normal	608 (90.2)	103 (81.7)		627 (89.6)	84 (84.0)	
Denutrition	45 (6.7)	17 (13.5)		49 (7.0)	13 (13.0)	
Missing data	21 (3.1)	6 (4.8)		24 (3.4)	3 (3.0)	
Synchronous metastases	487 (72.3)	82 (65.1)	0.10	488 (69.7)	81 (81.0)	0.02
Metastasis localisation^b						
Liver	501 (74.3)	94 (74.6)	0.95	511 (73.0)	84 (84.0)	0.02
Lung	200 (29.7)	37 (29.4)	0.94	175 (25.0)	62 (62.0)	<0.0001
Peritoneum	147 (21.8)	24 (19.0)	0.49	131 (18.7)	41 (41.0)	<0.0001
Lymph node	147 (21.8)	21 (16.7)	0.19	117 (16.7)	51 (51.0)	<0.0001
Other	97 (14.4)	14 (11.1)	0.33	67 (9.6)	45 (45.0)	<0.0001
Number of metastatic sites			0.12			<0.0001
1	367 (54.5)	73 (57.9)		440 (62.9)	0 (0.0)	
2	214 (31.8)	44 (34.9)		224 (32.0)	34 (34.0)	
≥3	93 (13.8)	9 (7.1)		36 (5.1)	66 (66.0)	
Medical history						
Cardiovascular disorders	285 (42.3)	76 (60.3)	0.0002	319 (45.6)	42 (42.0)	0.50
Nervous disorders	64 (9.5)	7 (5.6)	0.15	58 (8.3)	13 (13.0)	0.12
Renal disorders	32 (4.7)	13 (10.3)	0.01	39 (5.6)	6 (6.0)	0.86
Abnormal hemoglobin	324 (48.1)	73 (57.9)	0.04	333 (47.6)	64 (64.0)	0.0008
Abnormal creatinine clearance	81 (12.0)	49 (38.9)	<0.0001	118 (16.9)	12 (12.0)	0.16

^aDenutrition defined as: BMI <18.5 kg/m² if age ≤70 years and BMI <21 kg/m² if age >70 years; ^bMore than one site possible; IQR: Interquartile range

Table 4. Description of targeted therapy usage patterns in first-line therapy at 2 years of follow-up

Characteristics, <i>n</i> (%)	Patients aged <75 years, n=674	Patients aged ≥75 years, n=126	<i>p</i>	Not frail patients, n=700	Frail patients, n=100	<i>p</i>
First-line chemotherapy used with targeted therapy			0.0003			0.75
Irinotecan based regimen	486 (72.1)	92 (73.0)		507 (72.4)	71 (71.0)	
Oxaliplatin based regimen	171 (25.4)	25 (19.8)		171 (24.4)	25 (25.0)	
Irinotecan and oxaliplatin based regimen	10 (1.5)	0 (0.0)		9 (1.3)	1 (1.0)	
5-fluorouracil alone	4 (0.5)	8 (6.4)		10 (1.4)	2 (2.0)	
No chemotherapy	3 (0.8)	1 (0.8)		3 (0.4)	1 (1.0)	
Initiation of the targeted therapy			0.95			0.16
At the 1 st cycle of treatment	414 (61.4)	77 (61.1)		436 (62.3)	55 (55.0)	
Delayed targeted therapy initiation	260 (38.6)	49 (38.9)		264 (37.7)	45 (45.0)	
Delay, days - median [range]	28 [14.0 - 41.5]	28 [18.0 - 43.0]	0.55	28 [14.0 - 41.0]	28 [16.0 - 42.0]	0.97
At least one dose reduction			0.01			0.57
None	343 (50.9)	77 (61.1)		371 (53.0)	49 (49.0)	
At least one	249 (38.4)	36 (28.6)		247 (35.3)	38 (38.0)	
Missing data	82 (12.2)	13 (10.3)		82 (11.7)	13 (13.0)	
Number of cycles - median [IQR]	12 [7-16]	12 [5-18]	0.85	12 [7-17]	12 [6-16]	0.66
Definitive discontinuation of 1st-line therapy	564 (83.7)	109 (86.5)	0.17	579 (82.7)	94 (94.0)	0.005
Main reason of definitive discontinuation of 1st-line therapy^a			0.27			0.57
Progressive disease	432 (76.6)	79 (72.5)		438 (75.6)	73 (77.7)	
Poor tolerability	57 (10.1)	9 (8.3)		56 (9.7)	10 (10.6)	
Death	27 (4.8)	10 (9.2)		30 (5.3)	7 (7.4)	
Physician decision	27 (4.8)	4 (3.7)		29 (5.0)	2 (2.1)	
Other	15 (2.7)	6 (5.5)		20 (3.5)	1 (1.1)	
Missing data	6 (1.1)	1 (0.9)		6 (1.0)	1 (1.1)	
Definitive discontinuation of targeted therapy	88 (13.1)	11 (8.7)	0.20	85 (12.1)	14 (14.0)	0.76
Main reason of definitive discontinuation of targeted therapy^a			0.64			0.30
Poor tolerability	55 (62.5)	8 (72.7)		55 (64.7)	8 (57.1)	
Other	31 (35.2)	3 (27.3)		29 (34.1)	5 (35.7)	
Missing data	2 (2.3)	0 (0.0)		1 (1.2)	1 (7.1)	

Table 4. Continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Patients aged <75 years, n=674	Patients aged ≥75 years, n=126	<i>p</i>	Not frail patients, n=700	Frail patients, n=100	<i>p</i>
At least one metastasectomy	166 (24.6)	20 (15.9)	0.03	181 (25.9)	5 (5.0)	<0.0001
Initiation of a second-line therapy^a	428 (67.1)	70 (58.8)	0.08	439 (62.7)	59 (59.0)	0.42
Same targeted therapy	119 (27.8)	24 (34.3)		120 (27.3)	23 (39.0)	
Change of targeted therapy	172 (40.2)	22 (31.4)		172 (39.2)	22 (37.3)	
Chemotherapy alone	136 (31.8)	23 (32.9)		145 (33.0)	14 (23.7)	
Radiotherapy alone	0 (0.0)	1 (1.4)		1 (0.2)	0 (0.0)	
Missing data	1 (0.1)	0 (0.0)		1 (0.2)	0 (0.0)	
At least one any grade adverse event	662 (98.2)	123 (97.6)	0.72	686 (98.0)	99 (99.0)	0.71
Blood and lymphatic system disorders	557 (82.6)	106 (84.1)	0.68	568 (81.1)	95 (95.0)	0.0006
Cardiovascular disorders	166 (24.6)	33 (26.2)	0.71	179 (25.6)	20 (20.0)	0.23
Gastrointestinal disorders	543 (80.6)	102 (81.0)	0.92	559 (79.9)	86 (86.0)	0.15
Nervous system disorders	252 (37.4)	30 (23.8)	0.003	243 (34.7)	39 (39.0)	0.40
Skin and subcutaneous tissue disorders	371 (55.0)	55 (43.7)	0.02	370 (52.9)	56 (56.0)	0.56
At least one grade 3 or 4 adverse event	349 (51.8)	67 (53.2)	0.77	357 (51.0)	59 (59.0)	0.13
Blood and lymphatic system disorders	142 (21.1)	24 (19.1)	0.61	138 (19.7)	28 (28.0)	0.06
Cardiovascular disorders	32 (4.8)	9 (7.1)	0.26	37 (5.3)	4 (4.0)	0.59
Gastrointestinal disorders	117 (17.4)	23 (18.3)	0.81	124 (17.7)	16 (16.0)	0.67
Nervous system disorders	30 (4.5)	2 (1.6)	0.13	26 (3.7)	6 (6.0)	0.27
Skin and subcutaneous tissue disorders	57 (8.5)	12 (9.5)	0.70	64 (9.1)	5 (5.0)	0.17

^a Among those concerned

Appendix

Table S1. Univariate analyses of combined outcome (all cause death or grade 3/4 adverse event) Cox model

	Patient with event, n=605	Patient without event, n=195	Total, n=800	Event vs no event, HR [95% CI]	<i>p</i>
Sex					0.3661
Male	377 (62.3)	121 (62.1)	498 (62.3)	1	
Female	228 (37.7)	74 (37.9)	302 (37.8)	1.08 [0.82 - 1.27]	
Age					0.8268
<65 years	305 (50.4)	98 (50.3)	403 (50.4)	1	
65 - 74 years	201 (33.2)	70 (35.9)	271 (33.9)	1.02 [0.85 - 1.22]	
≥75 years	99 (16.4)	27 (13.8)	126 (15.8)	1.07 [0.86 - 1.35]	
ECOG-PS					<0.0001
Missing data	38 (6.3)	22 (11.3)	60 (7.5)		
0	204 (33.7)	97 (49.7)	301 (37.6)	1	
1	258 (42.6)	63 (32.3)	321 (40.1)	1.36 [1.13 - 1.64]	
≥ 2	105 (17.4)	13 (6.7)	118 (14.8)	1.80 [1.42 - 2.28]	
Body Mass Index ^a					0.0094
Missing data	21 (3.5)	6 (3.1)	27 (3.4)		
Normal	528 (87.3)	183 (93.8)	711 (88.8)	1	
Denutrition	56 (9.3)	6 (3.1)	62 (7.8)	1.44 [1.10 - 1.90]	
Number of comorbidities					0.2046
0 - 1	204 (33.7)	71 (36.4)	275 (34.4)	1	
2 - 3	235 (38.8)	79 (40.5)	314 (39.3)	1.08 [0.89 - 1.30]	
≥ 4	166 (27.4)	45 (23.1)	211 (26.4)	1.20 [0.98 - 1.48]	
Primary tumour site					0.9269
Colon	444 (73.4)	141 (72.3)	585 (73.1)	1	
Rectum	161 (26.6)	54 (27.7)	215 (26.9)	1.01 [0.84 - 1.21]	
Type of metastases					0.0285
Synchronous	445 (73.6)	124 (63.6)	569 (71.1)	1	
Metachronous	160 (26.4)	71 (36.4)	231 (28.9)	0.82 [0.68 - 0.98]	
Number of metastatic sites					0.0788
One site	317 (52.4)	123 (63.1)	440 (55.0)	1	
Two sites	204 (33.7)	54 (27.7)	258 (32.3)	1.17 [0.99 - 1.39]	
Three or more sites	84 (13.9)	18 (9.2)	102 (12.8)	1.28 [0.97 - 1.67]	
Liver metastases					0.2082
No	148 (24.5)	57 (29.2)	205 (25.6)	1	
Yes	457 (75.5)	138 (70.8)	595 (74.4)	1.13 [0.94 - 1.36]	

Table S1. Continued

	Patient with event, n=605	Patient without event, n=195	Total, n=800	Event vs no event, HR [95% CI]	<i>p</i>
Lung metastases					0.2221
No	432 (71.4)	131 (67.2)	563 (70.4)	1	
Yes	173 (28.6)	64 (32.8)	237 (29.6)	0.90 [0.75 - 1.07]	
Hemoglobin					0.0613
Missing data	47 (7.8)	18 (9.2)	65 (8.1)		
Normal	243 (40.2)	95 (48.7)	338 (42.3)	1	
Abnormal	315 (52.1)	82 (42.1)	397 (49.6)	1.17 [0.99 - 1.39]	
Creatinine clearance	Between 10% and 50% of missing data -> multiple imputations				0.1103
Missing data	89 (14.7)	38 (19.5)	127 (15.9)		
Normal	407 (67.3)	136 (69.7)	543 (67.9)	1	
Abnormal	109 (18.0)	21 (10.8)	130 (16.3)	1.18 [0.96 - 1.45]	
Alkaline phosphatases	Between 10% and 50% of missing data -> multiple imputations				0.0192
Missing data	162 (26.8)	64 (32.8)	226 (28.3)		
Normal	211 (34.9)	85 (43.6)	296 (37.0)	1	
Abnormal	232 (38.3)	46 (23.6)	278 (34.8)	1.22 [1.03 - 1.44]	
Bilirubin	Between 10% and 50% of missing data -> multiple imputations				0.0574
Missing data	197 (32.6)	85 (43.6)	282 (35.3)		
Normal	356 (58.8)	105 (53.8)	461 (57.6)	1	
Abnormal	52 (8.6)	5 (2.6)	57 (7.1)	1.36 [0.99 - 1.87]	
Transaminases	Between 10% and 50% of missing data -> multiple imputations				0.0041
Missing data	135 (22.3)	55 (28.2)	190 (23.8)		
Normal	288 (47.6)	108 (55.4)	396 (49.5)	1	
Abnormal	182 (30.1)	32 (16.4)	214 (26.8)	1.32 [1.10 - 1.60]	

^a Denutrition defined as: BMI <18.5 kg/m² if age ≤70 years and BMI <21 kg/m² if age >70 years; ^b More than one site possible; IQR: Interquartile range

Table S2. Overall survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) during the 24 months after inclusion (Kaplan-Meier probabilities)

	Total, n=800	Patients aged <75 years, n=674	Patients aged ≥75 years, n=126	Not frail patients, n=700	Frail patients, n=100
1-year OS rate, % [95% CI]	75.3 [72.2; 78.2]	76.0 [72.5; 79.0]	71.8 [63.0; 78.9]	77.8 [74.5; 80.7]	58.0 [47.7; 67.0]
2-year OS rate, % [95% CI]	48.2 [44.6; 51.7]	48.7 [44.8; 52.5]	45.3 [36.3; 53.8]	51.1 [47.3; 54.8]	27.4 [18.9; 36.6]
1-year PFS rate, % [95% CI]	35.0 [31.7; 38.3]	34.8 [31.2; 38.4]	36.2 [27.8; 44.5]	37.0 [33.5; 40.6]	21.0 [13.7; 29.4]
2-year PFS rate, % [95% CI]	10.5 [8.4; 12.7]	11.1 [8.8; 13.6]	7.2 [3.6; 12.7]	11.0 [8.9; 13.5]	6.3 [2.6; 12.4]

3.3.4. Discussion des principaux résultats

La cohorte STROMBOLI est l'une des plus grandes cohortes observationnelles de terrain de patients traités par les deux principales thérapies ciblées disponibles en première ligne dans le traitement du CCRm. Sa force est de fournir des données trois dimensions de l'évaluation post-commercialisation des médicaments (*i.e.* utilisation, efficacité et sécurité d'emploi) sur 800 patients, dont une part non négligeable aurait été exclue des essais cliniques : patients présentant des comorbidités cardiovasculaires (45,1 %) ou des anomalies biologiques (faible taux d'hémoglobine 49,6 % ou clairance de la créatinine basse 16,3 %).

Un âge avancé, comme les principales comorbidités ou un indice de masse corporelle bas (marqueur de potentielle dénutrition), n'ont pas été retrouvés comme étant des facteurs de risque de décès ou d'effet indésirable de grade 3/4 et peu de patients âgés faisaient partie de la population fragile selon notre indicateur *ad hoc*, renforçant l'idée d'une relative indépendance des concepts d'âge avancé et de fragilité. A l'exception du score ECOG-PS, les facteurs de risque significativement associés à l'événement combiné étaient liés au CCRm : le nombre de sites métastatiques et les transaminases anormales. Ceci concorde avec les résultats d'études existantes qui ont étudié les facteurs pronostiques de survie spécifiquement chez les patients atteints de CCRm [42, 141]. Cependant, le score ECOG-PS ne peut être considéré comme un facteur de fragilité à lui seul [63, 68]. Un protocole de chimiothérapie conventionnelle à base de 5-fluorouracile seul était plus fréquemment choisi chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes sans compromettre l'efficacité globale du traitement. La relative équivalence entre 5-fluorouracile seul et en association à l'oxaliplatine ou l'irinotécan a déjà été montré dans plusieurs essais cliniques [81, 82]. A l'inverse, la fragilité n'influait pas le choix des chimiothérapies conventionnelles.

En conclusion, l'âge ne peut pas être *a priori* le principal critère utilisé pour décider de la prise en charge globale des patients atteints de CCRm. Si le score ECOG-PS semble être important, tous les critères concernant la maladie métastatique sont également déterminants dans cette pathologie. Cette grande cohorte de patients atteints de CCRm traités par des thérapies ciblées confirme que des patients âgés peuvent bénéficier d'un traitement comme les patients plus jeunes et interroge sur l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients fragiles, indépendamment de l'âge. De nouvelles études sont toutefois nécessaires pour mieux comprendre les déterminants du traitement par thérapie ciblée chez les patients âgés et pour évaluer le bénéfice réel du traitement chez les patients fragiles, quel que soit leur âge.

3.4. Conclusion sur l'effectivité et la sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les sujets âgés et/ou fragiles

Pour rappel, la première étape de ces travaux avait pour objectif d'évaluer l'effectivité et la sécurité d'emploi, en situation réelle de soins, des thérapies ciblées chez le patient âgé et/ou fragile atteint de CCRm en comparaison à celles observées chez le patient plus jeune et/ou non fragile. Nos travaux montrent que l'effectivité et la sécurité d'emploi des thérapies ciblées chez les patients âgés en comparaison aux patients plus jeunes ne sont pas différentes. Dans le cas de la fragilité, si la sécurité d'emploi n'était pas différente entre les patients fragiles et les patients non fragiles, les survies globale et sans progression étaient significativement différentes entre ces deux groupes.

En conclusion, l'utilisation des thérapies ciblées semble donc possible dans la population âgée, et l'âge et les principales comorbidités ne devraient pas être les seuls critères pris en compte pour décider d'une prise en charge de ces patients. Les résultats de la cohorte STROMBOLI apportent également un éclairage sur la notion de fragilité chez le patient traité par thérapie ciblée pour un CCRm. Dans cette pathologie spécifique, les facteurs importants à prendre en compte seraient en particulier le score ECOG-PS, mais aussi tout le contexte de la maladie métastatique.

Toutefois, l'absence de différences notables entre patients âgés et plus jeunes quant à l'effectivité et la sécurité d'emploi dans nos travaux, peut également s'expliquer par une relative sélection des patients âgés candidats aux traitements les plus intensifs y compris en situation de soins courants (comorbidités bien contrôlées, bon état fonctionnel). Ainsi, dans la dernière étape de cette thèse, nous avons étudié la prise en charge globale des patients atteints de CCRm en première ligne. Pour cela, nous avons conduit des analyses dans des cohortes dites « pathologies », c'est-à-dire identifiées à partir de la maladie et non plus du traitement, permettant alors d'étudier les déterminants du choix du traitement.

4. DESCRIPTION, EFFECTIVITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DES DIFFÉRENTES MODALITÉS DE TRAITEMENT CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

4.1. Problématique

Alors que les thérapies ciblées paraissent sûres et efficaces chez les patients âgés traités aujourd'hui, il est nécessaire s'intéresser aux patients âgés pour l'instant non traités et de mieux comprendre les processus de décision de traitement dans cette population. Ceci pourrait apporter des éléments utiles pour l'élaboration de recommandations de traitement applicables aux patients âgés et prenant en compte la fragilité. En effet, malgré les progrès pharmacologiques récents dans le CCRm, le traitement des patients âgés pourrait ne pas toujours être optimal. D'une part, les patients avec peu de comorbidités peuvent avoir un accès limité à des médicaments innovants en raison de facteurs socio-environnementaux ; d'autre part, les patients non détectés comme fragiles peuvent être traités par des thérapies ciblées malgré les incertitudes quant à la balance bénéfices/risques dans cette sous-population.

Plusieurs études se sont intéressées au traitement des patients âgés atteints d'un CCRm. Ces études ont principalement mis en évidence des critères de « non traitement » des patients âgés. Mitry *et al.* retrouvent que 65 % des patients âgés de 75 ans et plus et 51 % des patients ayant un score de Charlson de 2 et plus ne reçoivent que des soins de support dans le cadre de la prise en charge d'un CCRm synchrone entre 2005 et 2009 [10]. Une autre étude, australienne, retrouve comme principales raisons de « non traitement » des patients de 65 ans et plus la présence de comorbidités, un âge élevé, un score ECOG-PS élevé et l'absence de symptômes [91]. Dans cette même étude, la prise en charge dans un hôpital public était négativement associée à l'administration de bévacizumab [91]. Au-delà des facteurs cliniques, certaines études se sont intéressées aux facteurs socio-démographiques associés au traitement des patients âgés, en particulier le statut marital, le niveau d'étude ou la zone d'habitation et peu ont étudié l'impact de l'environnement social sur le traitement des patients âgés [98, 142]. De plus, de telles études doivent tenir compte des spécificités de chaque système de santé. Ce point est d'autant plus important en France où les frais liés au cancer sont remboursés à 100 %. Dans ce cas là, l'éloignement de l'hôpital et la vie en zone rurale sont-ils des facteurs déterminants ? Les soins médicaux étant remboursés pour tous les assurés, le niveau d'étude ou la catégorie socio-professionnelle sont-ils impliqués ?

En plus de mieux comprendre qui sont les patients âgés traités et pourquoi, une cohorte « pathologie » peut permettre d'étudier l'effectivité et la sécurité d'emploi selon les différentes modalités de traitement, y compris les soins de support. À ce jour, la plupart des cohortes observationnelles françaises disponibles sur ce sujet conduites sur le terrain ou à partir des bases de données de l'Assurance Maladie n'ont pas investigué l'ensemble de ces questions [11, 133, 134].

Deux types d'études complémentaires sont possibles pour concevoir une cohorte dite « pathologie » : les études de terrain et les études à partir de bases de données médico-administratives. Dans le premier cas, l'accès aux dossiers médicaux complets, aux patients ou à leurs médecins pourra permettre le recueil de variables socio-environnementales non disponibles dans les bases de données médico-administratives françaises. Dans le second cas, le caractère réellement populationnel de la base de données permettra une bonne représentativité de la population étudiée et la puissance statistique disponible permettra une meilleure analyse. La base de données utilisée était l'EGB, qui est un échantillon aléatoire au 1/97^{ème} de la population française couverte par l'Assurance Maladie. Il a été initié en 2004 et contient des données longitudinales sur l'ensemble des remboursements de soins des patients inclus. En 2017, environ 780 000 patients étaient inclus dans l'EGB [90]. Il est lié aux données du PMSI de façon anonyme ce qui permet

d'étudier, en plus des données de remboursement de soins de l'Assurance Maladie, les données d'hospitalisation avec les codes diagnostics, mais également les médicaments remboursés en sus du Groupe Homogène de Séjour (GHS), comme les thérapies ciblées.

4.2. Étude de terrain pilote (étude EPSACOM)

4.2.1. Objectifs

L'objectif de l'étude de terrain pilote EPSACOM conduite au CHU de Bordeaux était de décrire les modalités de prise en charge médicamenteuse des patients âgés de 65 ans et plus, à l'issue d'un diagnostic de CCRm : traitement recommandé incluant une thérapie ciblée *versus* chimiothérapie seule ou soins de support. D'un point de vue pratique, elle a également permis de fournir des éléments de faisabilité pour la réalisation d'une étude au niveau interrégional ou national, en particulier vis-à-vis : i) de l'identification d'une cohorte de patients atteints de CCRm à partir des données issues des RCP et ii) du recueil de données socio-environnementales à partir des dossiers médicaux hospitaliers et des médecins traitants.

4.2.2. Considérations méthodologiques

L'identification sur le terrain d'une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués au stade métastatique d'un cancer peut se faire à partir de différentes sources. La plus évidente est la file active des patients d'un service. Cependant, cette solution n'est pas toujours aisée à mettre en pratique en l'absence de « registre » informatique et l'exhaustivité des patients peut alors être compromise. Une autre possibilité est l'utilisation des registres de cancérologie, dont certains sont spécifiques des CCR. Si cette source permet l'exhaustivité des CCR à l'échelle d'une région, elle ne paraît pas pertinente dans ce cas précis car ces derniers ont une limite importante : les cancers y sont recensés et documentés au diagnostic initial ce qui n'inclut que les cancers métastatiques avec des métastases synchrones (il n'y a pas de suivi pour identifier les métastases à distance). Or, les cancers métachrones représentent la moitié des CCRm. De plus, l'approche thérapeutique peut être différente entre les CCRm synchrones et métachrones ce qui induirait un biais important. Le PMSI peut également constituer une source d'identification de patients atteints d'un cancer métastatique donné. Toutefois, en l'absence de données sur la validité du codage des métastases à l'initiation de cette étude, nous n'avons pas retenu cette source.

Nous avons choisi d'utiliser une autre source de données issue des RCP, qui sont un outil décisionnel incontournable pour définir une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient, en particulier, chez le patient âgé pour lequel les référentiels de prise en charge sont rares [80]. Pour répondre à la mesure 31 du Plan cancer 2003-2007, le Ministère de la Santé a fait paraître une circulaire en 2005 pour encadrer et définir ces RCP [73, 74]. Depuis 2005, chaque patient présentant un diagnostic de cancer doit être enregistré au secrétariat du Centre de Coordination en Cancérologie (3C) local. Ensuite, les dossiers « simples » répondant à une procédure standard de prise en charge validée par un référentiel de pratique clinique basé sur un accord pluridisciplinaire peuvent être pris en charge sans discussion préalable en RCP pour ne pas retarder l'acte thérapeutique. Les autres dossiers, quel que soit le traitement envisagé, doivent être discutés en RCP [74]. Les patients âgés étant souvent considérés comme des patients délicats à traiter, leurs dossiers doivent donc majoritairement passer en RCP. Elles représentent donc une source

Chapitre 4. Description, effectivité et sécurité d'emploi des différentes modalités de traitement chez les sujets âgés

potentiellement intéressante pour l'identification des patients âgés atteints de CCRm.

En plus des données recueillies dans les dossiers médicaux (Annexe 9), nous avons prévu de contacter les médecins traitants pour obtenir des informations complémentaires (en particulier, socio-environnementales) potentiellement manquantes dans les dossiers médicaux (Annexe 10). Malheureusement, cette partie du recueil n'a pas été effectuée faute de temps. Toutefois, l'étude pilote a permis de préciser quelles données devraient être recueillies plus particulièrement par ce biais pour une future étude interrégionale ou nationale.

Nous avons cette fois choisi le seuil de 65 ans et plus pour définir les patients âgés, ce qui peut sembler moins adapté dans le domaine de l'oncogériatrie. Cependant, l'une des principales hypothèses sous-jacentes à cette étude est que les modalités de traitement sont influencées par la santé globale, la fragilité, mais aussi les facteurs socio-environnementaux, au-delà de l'âge. L'âge de 65 ans semblait alors intéressant puisqu'il correspond à une période de transition dans l'activité professionnelle, avec la retraite, ce qui pourrait influencer les caractéristiques socio-environnementales telles que l'isolement social. En fonction des effectifs de patients inclus, des analyses stratifiées en fonction de l'âge, en particulier, < 75 ans *versus* ≥ 75 ans, pouvaient être réalisées.

Cette étude a nécessité une déclaration préalable à la CNIL (Annexe 11).

Elle a fait l'objet d'une publication dans la revue *Fundamental and Clinical Pharmacology* en 2017.

4.2.3. Article

4.2.3.1. Résumé

Objectif

L'objectif de cette étude était de décrire les modalités de prise en charge médicamenteuse des patients âgés de 65 ans et plus, à l'issue d'un diagnostic de CCRm : traitement anticancéreux (avec ou sans thérapie ciblée) *versus* soins de support.

Méthode

Les patients suivis au CHU de Bordeaux et âgés d'au moins 65 ans au diagnostic d'un CCRm ont été identifiés à partir des données des RCP entre le 01/01/2013 et le 30/06/2014. Pour chaque patient, les données démographiques, socio-environnementales, clinico-biologiques, relatives à la prise en charge du CCRm ainsi que, pour les patients traités par médicaments anticancéreux, les effets indésirables survenant au cours du traitement, ont été recueillis à partir des dossiers médicaux à l'aide d'un questionnaire standardisé. Une analyse descriptive a été réalisée de manière globale puis stratifiée selon les modalités de traitement : au moins un médicament anticancéreux *versus* soins de support. Une analyse descriptive de l'adéquation entre les décisions prises en RCP et le traitement réellement réalisé a été effectuée.

Résultats

Un total de 78 patients a été inclus. L'âge médian était de 74 ans et le *sex-ratio* hommes/femmes de 1,6. Onze patients (14,1 %) avaient été orientés vers une consultation d'oncogériatrie. Un patient est décédé avant l'initiation du traitement, 28 (35,9 %) avaient des soins de support uniquement et 49

(62,8 %) étaient traités par au moins un médicament anticancéreux : 20 (25,6 %) avaient une chimiothérapie conventionnelle en association avec une thérapie ciblée et 28 (35,9 %) une chimiothérapie conventionnelle seule (une donnée manquante pour le type de traitement). En comparaison aux patients traités par au moins un médicament anticancéreux, les patients recevant des soins de support étaient significativement plus âgés ($p < 0,0001$) et avaient plus souvent des métastases métachrones ($p = 0,01$), plus de comorbidités ($p = 0,05$) et plus de médicaments concomitants ($p = 0,004$). Plus des trois quarts des patients avaient au moins un effet indésirable sans qu'il n'y ait de conséquence significative sur la conduite du traitement entre les patients traités par chimiothérapie en association avec une thérapie ciblée et ceux traités par chimiothérapie seule. L'adéquation stricte entre la prise en charge décidée en RCP et celle effectivement réalisée était de 72,6 %. Si les RCP avec décision de chimiothérapie sans précision des molécules étaient prises en compte, l'adéquation était de 81,5 %.

Conclusion

Cette étude est l'une des rares cohortes fournissant un aperçu des pratiques de traitement chez tous les patients âgés atteints de CCRm, et pas seulement ceux recevant des médicaments anticancéreux. De plus, cette étude démontre la possibilité de constitution d'une cohorte de patients malades, traités et non traités, à partir des RCP.

4.2.3.2. Article publié

Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Robinson P, Colombani F, Terrebonne E, Smith D, Fourier-Réglat A, Noize P. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? A study in a French teaching hospital. Fundam Clin Pharmacol 2017; 31: 104-9.

ORIGINAL
ARTICLE

How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? A study in a French teaching hospital

Amandine Gouverneur^{a,b,c,d}, Magali Rouyer^{d,e}, Angela Grelaud^{d,e}, Philip Robinson^{d,e}, Françoise Colombani^a, Eric Terrebbonne^a, Denis Smith^a, Annie Fourrier-Réglat^{a,b,c,d}, Pernelle Noize^{a,c,d*}

^aCHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

^bUniversity of Bordeaux, F-33076 Bordeaux Cedex, France

^cInserm U1219, F-33076 Bordeaux Cedex, France

^dInserm CIC1401, F-33076 Bordeaux Cedex, France

^eADERA, F-33608 Pessac, France

Keywords

aged,
antibodies,
colorectal neoplasm,
interdisciplinary
communication,
monoclonal,
neoplasm metastasis

Received 4 April 2016;
revised 23 August 2016;
accepted 2 September 2016

*Correspondence and reprints:
pernelle.noize@u-bordeaux.fr

ABSTRACT

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is frequent among elderly patients. However, in the era of new targeted therapies, little is known about real-life mCRC treatment in this population. This study aimed to describe elderly mCRC patients and the current real-life treatment practices. mCRC patients aged ≥ 65 years were identified using the registry of multidisciplinary team meetings, mandatory for all cancer patients, held between January 1, 2013 and June 30, 2014 at the Bordeaux University Hospital. Data were collected from medical records using a standardized questionnaire. Treatment type was defined as follows: at least one anticancer medication administered vs. best supportive care (BSC). A total of 78 patients were included; median age was 74 years and the M/F sex ratio 1.6. Eleven patients (14.1%) were referred to a geriatric oncology consultation. One patient died before treatment initiation, 28 (35.9%) had BSC, and 49 (62.8%) were treated with anticancer medications: 20 (25.6%) had chemotherapy combined with a targeted therapy, and 28 (35.9%) chemotherapy alone (one missing data for treatment). Compared to patients treated with anticancer medications, BSC patients were older ($P < 0.0001$) and had more often metachronous metastases ($P = 0.01$), more comorbidities ($P = 0.05$), and a greater number of concomitant medications ($P = 0.004$). This study is one of the rare investigations providing insight to treatment practices in all elderly mCRC patients, not just those who receive anticancer medications. Our results suggest that efforts must be pursued to better integrate geriatric oncology in daily clinical practice.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. It is more frequent among the elderly; nearly 60% of incident cases are diagnosed in patients aged 65 years or over [1]. Moreover, approximately 40% will at one point have metastatic disease

(mCRC) [2]. In the last 10 years, targeted therapies have become available and recommended for the first-line treatment of mCRC in combination with chemotherapy [3,4]. Many studies argue for the treatment of elderly patients with active anticancer medications, including targeted therapies [3,5]. Clinical trials generally suffer from an underrepresentation of the

elderly [6] and, more importantly, provide information on healthy elderly subjects fit to undergo treatment with anticancer medications. As a consequence, observational studies are necessary to fill this gap in understanding. A potentially interesting method to exhaustively identify cancer patients in a real-life setting, be they treated with anticancer medications or best supportive care (BSC), is the multidisciplinary team (MDT) meetings that are mandatory since 2005 in France for all patients with a diagnosis of cancer [7]. We therefore conducted a study to describe elderly mCRC patients and the current real-life treatment practices using the MDT meetings held in our center.

METHODS

Study design and population

This retrospective observational field cohort study was conducted in the Bordeaux University Hospital (France). During MDT meetings, a standardized form is completed and data are recorded in an ad hoc registry. Potentially eligible patients were identified using this registry according to the following criteria: International Classification of Diseases 10th revision codes of CRC (C18–20), metastatic disease, age ≥ 65 years. Medical records were reviewed to validate eligibility, and patients responding to the following criteria were included in the study: age ≥ 65 years at mCRC diagnosis, follow-up at the Bordeaux University Hospital, first MDT meeting for first-line mCRC therapy between January 1, 2013 and June 30, 2014, and medical records available for review. Patients were followed from the date of the first MDT meeting (baseline) until the end of the first-line therapy, death, or July 31, 2014 whichever came first. The study received approval from the French data protection committees. In accordance with French regulations for observational studies, ethics committee approval was not required.

Data collection and analyses

Data collected during MDT meetings and all relevant medical records were reviewed to complete an ad hoc standardized form for the current study. Data concerning demographic characteristics, socioenvironmental factors, clinical and biological characteristics at mCRC diagnosis, and data regarding mCRC treatment during follow-up were collected. Patients with at least one anticancer medication administered were considered as treated with anticancer medications, and others were

considered as receiving BSC. All variables with less than 15% of missing data were compared between groups using the Pearson's chi-square test or Fisher exact test for categorical variables and the nonparametric Wilcoxon test for continuous variables. Differences with a *P* value $< 5\%$ were considered statistically significant.

RESULTS

Two hundred thirty-three patients were identified as potentially eligible in the MDT meetings registry. After validation of eligibility criteria, 78 (33.5%) were included in the cohort. The main reasons for noneligibility were as follows: 30.9% of patients were followed outside the Bordeaux University Hospital, and 21.9% had their first MDT meeting for first-line mCRC before January 1, 2013 (*Figure 1*). Among the 78 included patients, the median age [interquartile range] was 74 years [68–80] and the M/F sex ratio was 1.6. The majority of patients (93.6%) were community-dwelling subjects. Most of patients (70.5%) had good physical performances as evaluated by an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1 and more than one-third (35.9%) used ≥ 5 concomitant medications (*Table I*). Serum hemoglobin and creatinine clearance were under the lower limits of normal range in, respectively, 35.9 and 30.8% of patients; for one-third of patients, these parameters were not documented in medical records. Regarding cancer characteristics, 57.7% of patients had colon primary tumor and 41.0% metachronous metastases. One patient died between the baseline and treatment initiation, 28 (35.9%) had BSC, and 49 (62.8%) were treated with anticancer medications: 20 (25.6%) were treated by chemotherapy combined with a targeted therapy and 28 (35.9%) by chemotherapy alone (one missing data for treatment; *Table II*).

The factors found to be associated with BSC were as follows: older age, more comorbidities (especially cardiovascular), a greater number of concomitant medications (in particular antithrombotic agents; *Table I*), and metachronous metastases (*Table II*). BSC patients tended to have less frequently an ECOG ≤ 1 (*Table I*) and liver metastases (*Table II*). Among these, there was also a trend toward a higher proportion of women and patients treated with proton pump inhibitors and cardiovascular drugs (*Table I*). BSC patients were more frequently referred to a geriatric oncology consultation (*Table II*).

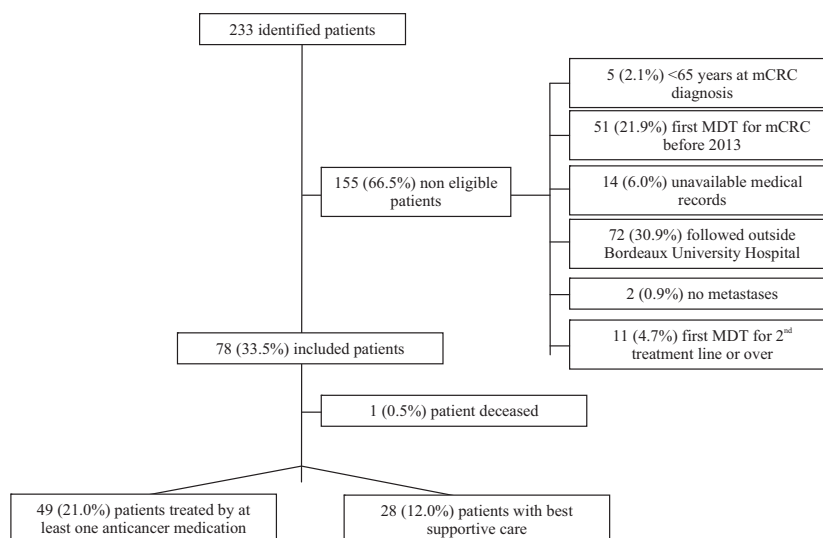


Figure 1 Flowchart of the selection of the study population.

Table 1 Demographic, socioenvironmental, and clinical characteristics of the study population overall and stratified according to treatment received.

	Total population, <i>n</i> = 78	Anticancer medications, <i>n</i> = 49	Best supportive care, <i>n</i> = 28	<i>P</i>
Age ≥75 years, <i>n</i> (%)	37 (47.4)	15 (30.6)	21 (75.0)	0.0002
Male gender, <i>n</i> (%)	48 (61.5)	33 (67.4)	14 (50.0)	0.13
Living maritally, <i>n</i> (%)	53 (68.0)	35 (71.4)	18 (64.3)	0.47
Missing data, <i>n</i> (%)	4 (5.1)	2 (4.1)	1 (3.6)	
Residence area				0.88
Urban, <i>n</i> (%)	46 (59.0)	29 (59.2)	17 (60.7)	
Periurban, <i>n</i> (%)	8 (10.3)	6 (12.2)	2 (7.1)	
Rural, <i>n</i> (%)	24 (30.8)	14 (28.6)	9 (32.1)	
Cohabitation, <i>n</i> (%)	56 (71.8)	38 (77.6)	18 (64.3)	0.21
Missing data, <i>n</i> (%)	8 (10.2)	4 (8.2)	3 (10.7)	
Comorbidities, median [IQR]	4 [2–5]	3 [1.5–4.5]	4 [3–5]	0.05
Hypertension, <i>n</i> (%)	33 (42.3)	16 (32.7)	16 (57.1)	0.04
Diabete, <i>n</i> (%)	13 (16.7)	6 (12.2)	7 (25.0)	0.21
Neuropsychiatric disorders, <i>n</i> (%)	11 (14.1)	5 (10.2)	6 (21.4)	0.31
ECOG ≤1, <i>n</i> (%)	55 (70.5)	37 (75.5)	17 (60.7)	0.06
Missing data, <i>n</i> (%)	10 (12.8)	7 (14.3)	3 (10.7)	
Polymedication ^a , <i>n</i> (%)	28 (35.9)	12 (24.5)	16 (57.1)	0.01
Concomitant medications				
Proton pump inhibitors	15 (19.2)	7 (14.3)	8 (28.6)	0.11
Antithrombotic agents, <i>n</i> (%)	23 (29.5)	11 (22.4)	12 (42.9)	0.05
Beta-blocking agents, <i>n</i> (%)	20 (25.6)	10 (20.4)	10 (35.7)	0.11
Drugs acting on the RAAS, <i>n</i> (%)	22 (28.2)	11 (22.4)	11 (39.3)	0.09
Lipid modifying agents, <i>n</i> (%)	26 (33.3)	14 (28.6)	12 (42.9)	0.16

Data with more than 15% missing data: home help, social network, education, occupation, nutritional status, albumin, serum hemoglobin, leukocytes, serum creatinine, creatinine clearance, serum aminotransferases, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase.

IQR, interquartile range; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system.

^aMore than five concomitant medications.

Table II Cancer characteristics of the study population overall and stratified according to treatment received.

	Total population, <i>n</i> = 78	Anticancer medications, <i>n</i> = 49	Best supportive care, <i>n</i> = 28	<i>P</i>
Colon primary tumor, <i>n</i> (%)	45 (57.7)	26 (53.1)	18 (64.3)	0.34
Metachronous metastases, <i>n</i> (%)	32 (41.0)	15 (30.6)	17 (60.7)	0.01
Single metastatic site, <i>n</i> (%)	58 (74.4)	36 (73.5)	22 (78.6)	0.62
Liver metastasis, <i>n</i> (%)	50 (64.1)	35 (71.4)	15 (53.6)	0.11
Lung metastasis, <i>n</i> (%)	20 (25.6)	13 (26.5)	7 (25.0)	0.88
Geriatric oncology consultation, <i>n</i> (%)	11 (14.1)	5 (10.2)	6 (21.4)	0.31
Median time between metastases diagnosis and baseline, days [IQR]	24.5 [12–88]	29 [17–128]	17 [9–29.5]	0.03
Treatment with targeted therapy, <i>n</i> (%)	20 (25.6)	20 (40.8)	–	–
Bevacizumab, <i>n</i> (%)	12 (15.4)	12 (24.5)	–	–
In combination with FOLFIRI	9 (11.5)	9 (18.4)	–	–
In combination with FOLFOX	3 (3.9)	3 (6.1)	–	–
Cetuximab, <i>n</i> (%)	7 (9.0)	7 (14.3)	–	–
In combination with FOLFIRI	3 (3.9)	3 (6.1)	–	–
In combination with FOLFOX	4 (5.1)	4 (8.2)	–	–
Panitumumab, <i>n</i> (%) ^a	1 (1.3)	1 (2.0)	–	–
Treatment with chemotherapy alone, <i>n</i> (%)	28 (35.9)	28 (57.1)	–	–
5-FU alone, <i>n</i> (%)	2 (2.6)	2 (4.1)	–	–
FOLFOX, <i>n</i> (%)	20 (25.6)	20 (40.8)	–	–
FOLFIRI, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	1 (2.0)	–	–
FOLFOXIRI, <i>n</i> (%)	3 (3.9)	3 (6.1)	–	–
Capecitabine, <i>n</i> (%)	2 (2.6)	2 (4.1)	–	–
Missing data, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	1 (2.0)	–	–

Data with more than 15% missing data: stage at diagnosis, differentiation grade, primary tumor infiltration.

FOLFOX: 5-FU + oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU + irinotecan; FOLFOXIRI: 5-FU + oxaliplatin + irinotecan.

IQR, interquartile range; 5-FU, 5-fluorouracile.

^aIn combination with FOLFOX.

DISCUSSION

This study is one of the rare field studies describing elderly patients with mCRC treated with anticancer medications or receiving BSC in France. Results suggest that real-life treatment practices may sometimes diverge from evidence-based medicine recommendations. Indeed, among patients treated with chemotherapy alone (without targeted therapy), only 14.3% received a fluoropyrimidine monotherapy while there is no randomized study in the literature supporting the superiority of a bitherapy (fluoropyrimidine combined with oxaliplatin or irinotecan) over fluoropyrimidine monotherapy in elderly mCRC patients [8,9]. Randomized clinical trials have been conducted to evaluate bevacizumab in combination with a fluoropyrimidine monotherapy specifically in elderly or frail populations [10,11]. In the present study, all patients treated with bevacizumab and other targeted therapies received fluoropyrimidine combined with oxaliplatin or irinotecan as chemotherapy regimen. To our knowledge, such

combinations were only evaluated in clinical trials usually excluding elderly or frail patients.

Results bring hypotheses on clinical and socioenvironmental factors associated with BSC in this frail population. An older age and a higher proportion of multimorbid patients according to Charlson comorbidity index have already been described for patients receiving BSC [12]. However, treatment decision should rely on a more global evaluation than only comorbidities [13]. Several other clinical factors, such as cognitive decline, denutrition, or mobility disorders, are well-known predictors of frailty in elderly cancer patients [14]. A more precise screening of frailty through the development of specific geriatric oncology units is then required to efficiently improve the quality of care in this population [15,16]. Here, BSC patients were more often referred to a geriatric oncology consultation but only 14% of the overall study population had such a consultation that can optimize patient care. Moreover, no data on rapid assessment of frailty through G8 questionnaire were found in medical

records although this is recommended at least for patients aged 75 years or more [4,17]. Even if G8 assessment may have been performed but not reported in medical records, we can also hypothesize that G8 assessment was not frequently performed in routine clinical practice. All these results suggest that efforts must be pursued to better integrate geriatric oncology in daily clinical practice.

These efforts in clinical practice must be combined with the development of more systematized observational evaluations of treatment practices in this population [15,17]. Despite recent pharmacological improvements in mCRC, treatment of elderly patients may be suboptimal. On the one hand, healthy patients with few comorbidities may have limited access to innovative medications owing to socioenvironmental factors; on the other hand, patients not detected as frail may be treated by targeted therapies despite uncertainties on the real benefit/risk ratio. To address this gap in knowledge and guide better therapeutic decisions, treatment determinants in real-life practice must be fully understood in the elderly population with mCRC. To date, most available French observational cohorts on this topic have only included patients treated with anticancer medications [18,19]; thus, cohorts of elderly patients identified from diagnosis must be implemented. The present study is obviously limited by the monocentric recruitment and the small size of the studied population. Treatment practices described here in one teaching hospital with high expertise in the management of innovative drug therapies could not be representative of the national French practices in this field. Nevertheless, the original study design using registries of MDT meetings could be a valuable opportunity to easily identify cohorts of elderly patients with a given cancer at a regional and even national level. One strength of this data source is to exhaustively identify elderly cancer patients independently of prognostic factors that could lead to an overrepresentation of healthy patients in the study population. Regarding selection of the study population, another point to discuss is the choice of 65 years as threshold used to define elderly patients that may seem inappropriate to really be in the field of geriatric oncology. However, one major underlying hypothesis for this study is that treatment modalities are influenced by the patient's overall health and frailty beyond the age. To our opinion, frailty should include some socioenvironmental characteristics such as social isolation and, in this context, age of 65 seemed interesting because it corresponds to a

transition period in professional activity with retirement. It would have been interesting to conduct stratified analyzes according to age in this population (e.g. <75 years vs. ≥75 years), but the small size of the population made these analyzes difficult to perform. Another limitation was the poor documentation in medical records of important data such as biological parameters or nutritional status; yet, missing data were well balanced between the compared groups. Unfortunately, this limitation is commonly observed in studies with retrospective data collection. Further field studies on this topic should rely on multiple data sources with involvement of primary care health professionals or patients themselves. Moreover, this would be very useful to also collect data on socioenvironmental factors that were also poorly documented in hospital medical records but crucial to completely investigate treatment determinants in elderly cancer patients.

CONCLUSION

This study is one of the rare investigations providing insight to treatment practices in all elderly mCRC patients, not just those who receive anticancer medications. Our results suggest that efforts must be pursued to better integrate geriatric oncology in daily clinical practice.

ACKNOWLEDGEMENTS

None (no assistance of individuals who do not meet the criteria for authorship) but who have made a substantial contribution to the manuscript/study. This study did not receive any specific funding.

ABBREVIATIONS

BSC – best supportive care
CRC – colorectal cancer
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
mCRC – metastatic colorectal cancer
MDT – multidisciplinary team

REFERENCES

- 1 Globocan 2012 – Home n.d. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (accessed 4 April 2016).
- 2 Del Rio M., Mollevi C., Vezzio-Vie N. et al. Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PLoS One* (2013) 8 e74599.

- 3 Papamichael D., Audisio R., Glimelius B. et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann. Oncol.* (2015) **26** 463–476.
- 4 Phelip J., Bouché O., Conroy T. et al. Cancer colorectal métastatique. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 2014. Available at: <http://www.snfge.org/tncd> (accessed 4 April 2016).
- 5 Sciafani F., Cunningham D. Bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J. Geriatr. Oncol.* (2014) **5** 78–88.
- 6 Talarico L., Chen G., Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J. Clin. Oncol.* (2004) **22** 4626–4631.
- 7 Plan cancer 2003–2007. Available at: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007> (accessed 4 April 2016).
- 8 Aparicio T., Lavau-Denes S., Phelip J.M. et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001–02). *Ann. Oncol.* (2016) **27** 121–127.
- 9 Seymour M.T., Thompson L.C., Wasan H.S. et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* (2011) **377** 1749–1759.
- 10 Cunningham D., Lang I., Marcuello E. et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2013) **14** 1077–1085.
- 11 Kabbinnavar F.F., Schulz J., McCleod M. et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* (2005) **23** 3697–3705.
- 12 Parakh S., Wong H., Rai R. et al. Patterns of care and outcomes for elderly patients with metastatic colorectal cancer in Australia. *J. Geriatr. Oncol.* (2015) **6** 387–394.
- 13 Quipourt V., Jooste V., Cottet V. et al. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J. Am. Geriatr. Soc.* (2011) **59** 694–698.
- 14 Ward P., Hecht J.R., Wang H.-J. et al. Physical function and quality of life in frail and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with capecitabine and bevacizumab: an exploratory analysis. *J. Geriatr. Oncol.* (2014) **5** 368–375.
- 15 Soubeyran P. From suboptimal to optimal treatment in older patients with cancer. *J. Geriatr. Oncol.* (2013) **4** 291–293.
- 16 Caillet P., Canoui-Poitaine F., Vouriot J. et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J. Clin. Oncol.* (2011) **29** 3636–3642.
- 17 Soubeyran P., Bellera C., Goyard J. et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* (2014) **9** e115060.
- 18 Fourrier-Réglat A., Smith D., Rouyer M. et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol.* (2014) **9** 311–319.
- 19 Smith D., Terrebbonne E., Rouyer M. et al. Chemotherapy and targeted agents for colorectal cancer in a real-life setting anticipate guidelines: the COLCHIC cohort study. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2013) **27** 113–119.

4.2.4. Discussion des principaux résultats

Cette étude est l'une des rares études de terrain décrivant les patients âgés atteints de CCRm traités par des médicaments anticancéreux ou des soins de support en France. Les résultats suggèrent que les pratiques de traitement en situation réelle de soins peuvent diverger des recommandations officielles dans cette population hétérogène. Seulement 62,8 % des patients ont été traités par au moins un médicament anticancéreux. Cependant, certains patients n'ont pas reçu de traitement anticancéreux car la résection anatomopathologique était de type R0 ; il n'y avait donc pas d'indication pour un traitement néo-adjuvant. Vingt patients ont reçu une thérapie ciblée, soit moins de la moitié des patients traités (41,7 %) et environ un quart de la population globale d'étude (25,6 %). Les patients traités par médicaments anticancéreux seraient plus âgés (≥ 75 ans), présenteraient plus souvent une hypertension artérielle et un traitement anti-thrombotique concomitant. Les thérapies ciblées (en particulier le bévacizumab) étant connues pour favoriser la survenue d'une hypertension artérielle et d'accidents thromboemboliques artériels et veineux, il est nécessaire de prendre en compte ces affections lors de la prescription de ce type de traitement.

En ce qui concerne la qualité des soins, les décisions prises en RCP semblent relativement suivies, mais une meilleure définition des médicaments anticancéreux à administrer serait nécessaire. Par ailleurs, seulement 14 % de la population d'étude avait été orientée vers une consultation d'oncogériatrie et le score G8 n'était renseigné dans aucun dossier médical informatisé. Les patients les plus souvent orientés vers une consultation d'oncogériatrie recevaient uniquement des soins de support. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les patients identifiés comme fragiles étaient plus souvent orientés vers une consultation d'oncogériatrie sans que cela soit systématique.

En conclusion, cette étude est l'une des rares cohortes fournissant un aperçu des pratiques de traitement chez tous les patients âgés atteints de CCRm, et pas seulement ceux recevant des médicaments anticancéreux. Au delà des aspects scientifiques, l'étude EPSACOM a apporté de précieuses informations opérationnelles qui ont été mises à profit pour la préparation d'un dossier de réponse à appel à projets en vue d'élargir l'étude au niveau interrégional (connaissance du circuit des données des RCP, données à recueillir préférentiellement auprès des médecins traitants, temps nécessaire au « screening » des patients et au recueil des données, *etc.*). Malheureusement, nous avons répondu à deux appels à projets, « Recherche sur les services de santé et cancer » de l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) en 2015 et « Sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique » de l'INCa en 2016, pour lesquels nous n'avons pas obtenu de financement.

4.3. Étude sur base de données (étude CALBUCO)

4.3.1. Objectifs

Ce travail a été initié avec un objectif triple : i) de décrire les modalités de prise en charge médicamenteuse des patients âgés de 65 ans et plus, à l'issue d'un diagnostic de CCRm : traitement par médicament anticancéreux *versus* soins de support et, parmi les patients traités, thérapie ciblée *versus* chimiothérapie conventionnelle seule ou, ii) d'identifier les facteurs associés à chaque modalité de prise en charge et iii) de décrire la survie en fonction de la modalité de prise en charge.

4.3.2. Considérations méthodologiques

L'une des difficultés majeures dans l'utilisation des données de l'EGB concerne la validité de l'information recueillie, notamment l'information relative aux données médicales disponibles à travers les ALD et les données hospitalières du PMSI. Pour chaque séjour hospitalier de type Médecine - Chirurgie - Obstétrique et odontologie (MCO), le personnel médical ou paramédical est chargé de coder les informations renseignées dans le dossier médical au cours du séjour, sous la responsabilité du médecin responsable de l'information médicale de l'établissement public ou privé. Trois champs peuvent être complétés pour les diagnostics : le Diagnostic Principal (DP), unique et obligatoire, le Diagnostic Relié (DR), unique et facultatif, et un ou plusieurs Diagnostics Associés Significatifs (DAS), facultatifs. Lorsque, dans un même séjour hospitalier, le patient a été pris en charge dans plusieurs services, un DP par service peut être renseigné. Les règles de codage de ces informations sont dictées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), responsable de la mise en œuvre du PMSI, et utilisent la Classification Internationale des Maladies - 10^{ème} révision (CIM-10). Le paiement des séjours par l'Assurance Maladie découle du codage des séjours hospitaliers. Le CCRm conduisant quasi systématiquement à une hospitalisation, le PMSI est bien adapté à l'identification d'un patient atteint de CCRm. De plus, l'identification des métastases reposant sur des actes médicaux chirurgicaux et d'imagerie, ils sont identifiables *via* cette source. Certaines comorbidités peuvent amener à un remboursement par l'Assurance Maladie plus important du séjour alors que d'autres n'ont pas d'influence. Le codage des comorbidités dans le PMSI peut donc beaucoup varier selon les comorbidités.

Pour les médicaments, deux sources de données plus fiables sont possibles. Tous les médicaments remboursés, délivrés en ville, sont disponibles dans l'EGB. Cependant, les médicaments administrés à l'hôpital ne sont, pour la plupart, pas disponibles. En effet, la facturation des séjours hospitaliers se fait par GHS, contenant la plupart des médicaments administrés lors de l'hospitalisation. Dans le PMSI, seuls les médicaments coûteux et facturés en sus du GHS sont donc disponibles. Dans le cas des médicaments administrés dans le CCRm, les thérapies ciblées sont toutes facturées en sus du GHS et donc disponibles dans le PMSI. En revanche, l'oxaliplatine n'est plus facturé en sus du GHS depuis mars 2010 et l'irinotécan depuis mars 2011, ils ne sont donc plus traçables individuellement. Pour identifier les patients traités par chimiothérapie conventionnelle seule, nous avons donc dû utiliser le code de la classification CIM-10 Z51.1 « Séance de chimiothérapie pour tumeur » renseigné en DP. Lorsque ce code était associé pour le même séjour à un code de remboursement de thérapie ciblée, le patient était considéré comme traité par thérapie ciblée.

Lorsque nous avons débuté ce travail de thèse, une étude de validation de l'identification des CCR à partir de la CIM-10 dans le PMSI avait déjà été réalisée, mais elle n'étudiait pas le codage des métastases d'un CCR [143]. C'est pourquoi nous avons réalisé, préalablement à l'étude sur l'EGB, une étude pour valider un algorithme d'identification des CCRm à partir des données du PMSI codées à l'aide de la CIM-10. Le codage des comorbidités n'ayant été que très peu investigué, et le plus souvent uniquement pour une pathologie donnée, nous avons également évalué la qualité du codage des comorbidités en comparaison aux dossiers médicaux [90, 144–146]. Nous avons réalisé cette étude au CHU de Bordeaux en nous aidant des données recueillies pour l'étude EPSACOM.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *La Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* en 2017.

L'étude finale sur l'EGB a conduit à la rédaction d'un article scientifique en cours de relecture par les coauteurs.

4.3.2.1. Étude préliminaire du codage du CCRm et des comorbidités dans le PMSI (étude COLIMA)

4.3.2.1.1. Résumé de l'article

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer, au diagnostic d'un CCRm, la concordance du codage du CCRm et des comorbidités entre les données des dossiers médicaux et celles codées dans le PMSI.

Méthode

Du 01/01/2013 au 30/06/2014, 74 patients âgés de 65 ans et plus au diagnostic d'un CCRm ont été identifiés au CHU de Bordeaux à partir des RCP. Les données sur le CCRm et les comorbidités ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Tous les codes de diagnostic (principal, relié et associés) enregistrés dans le PMSI pour les séjours de ces patients ont été extraits par le service d'Information Médicale du CHU. La concordance entre les sources a été évaluée en utilisant le pourcentage de concordance pour le CCRm et le coefficient kappa (κ) pour les comorbidités.

Résultats

La concordance pour le CCR primitif et pour le CCRm était plus élevée en utilisant tous les types de codes de diagnostics en comparaison au code principal seul (respectivement 95 % *versus* 53 % pour le CCR primitif et 91 % *versus* 24 % pour le CCRm). La concordance était satisfaisante pour les maladies cardiovasculaires (κ 0,65), notamment la fibrillation auriculaire (κ 0,77) et l'hypertension (κ 0,68). Elle était modérée pour les troubles psychiatriques (κ 0,49) et les maladies respiratoires dans leur ensemble (κ 0,48), bien que la broncho-pneumopathie chronique obstructive présentait une bonne concordance (κ 0,75). Dans la classe des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (κ 0,55), la concordance était importante pour le diabète (κ 0,91), l'obésité (κ 0,82) et l'hypothyroïdie (κ 0,72), et plus modérée pour l'hypercholestérolémie (κ 0,51) et la malnutrition (κ 0,42).

Conclusion

Ces résultats sont rassurants en ce qui concerne la détection du CCRm dans le PMSI, lorsque tous les types de codes de diagnostics sont considérés, et utiles pour mieux choisir les comorbidités potentiellement identifiables *via* le PMSI chez des patients âgés atteints de CCRm.

4.3.2.1.2. Article publié

Gouverneur A, Dolatkhani D, Rouyer M, Grelaud-Boussinot A, Francis F, Gilleron V, Fourier-Réglat A, Noize P. Agreement between hospital diagnosis codes and medical records to identify metastatic colorectal cancer and comorbidities in elderly patients. Rev Epidemiol Sante Publique 2017; 65: 321-5.

Original article

Agreement between hospital discharge diagnosis codes and medical records to identify metastatic colorectal cancer and associated comorbidities in elderly patients

Concordance entre les codes de diagnostic du PMSI et les données de dossiers médicaux pour identifier le cancer colorectal métastatique et les comorbidités associées chez des patients âgés

A. Gouverneur^{a,b,c,d,*}, D. Dolatkhanian^{a,b}, M. Rouyer^{d,e}, A. Grelaud^{d,e}, F. Francis^{a,b},
V. Gilleron^a, A. Fourrier-Réglat^{a,b,c,d}, P. Noize^{a,c,d}

^a CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^b University de Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex, France

^c Inserm U1219, 33076 Bordeaux cedex, France

^d Inserm CIC1401, 33076 Bordeaux cedex, France

^e ADERA, 33608 Pessac, France

Received 27 September 2016; accepted 15 March 2017

Available online 31 May 2017

Abstract

Background. – Quality of coding to identify cancers and comorbidities through the French hospital diagnosis database (*Programme de médicalisation des systèmes d'information*, PMSI) has been little investigated. Agreement between medical records and PMSI database was evaluated regarding metastatic colorectal cancer (mCRC) and comorbidities.

Methods. – From 01/01/2013 to 06/30/2014, 74 patients aged ≥ 65 years at mCRC diagnosis were identified in Bordeaux teaching hospital. Data on mCRC and comorbidities were collected from medical records. All diagnosis codes (main, related and associated) registered into the PMSI were extracted. Agreement between sources was evaluated using the percent agreement for mCRC and the kappa (κ) statistic for comorbidities.

Results. – Agreement for primary CRC and mCRC was higher using all types of diagnosis codes instead of the main one exclusively (respectively 95% vs. 53% for primary CRC and 91% vs. 24% for mCRC). Agreement was substantial (κ 0.65) for cardiovascular diseases, notably atrial fibrillation (κ 0.77) and hypertension (κ 0.68). It was moderate for psychiatric disorders (κ 0.49) and respiratory diseases (κ 0.48), although chronic obstructive pulmonary disease had a good agreement (κ 0.75). Within the class of endocrine, nutritional and metabolic diseases (κ 0.55), agreement was substantial for diabetes (κ 0.91), obesity (κ 0.82) and hypothyroidism (κ 0.72) and moderate for hypercholesterolemia (κ 0.51) and malnutrition (κ 0.42).

Conclusion. – These results are reassuring with regard to detection through PMSI of mCRC if all types of diagnosis codes are considered and useful to better choose comorbidities in elderly mCRC patients that could be well identified through hospital diagnosis codes.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Agreement; International Classification of Diseases (ICD-10) codes; Medical records; Colorectal neoplasm; Neoplasm metastasis; Comorbidity

Résumé

Position du problème. – La qualité du codage pour l'identification des cancers et de comorbidités dans la base de données hospitalière française du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été peu étudiée. La concordance entre les données de dossiers médicaux et celles de la base de données du PMSI a été évaluée pour le cancer métastatique colorectal (CCRm) et les comorbidités chez des sujets âgés.

Méthodes. – Du 01/01/2013 au 30/06/2014, 74 patients âgés d'au moins 65 ans au diagnostic d'un CCRm ont été identifiés au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux. Les données sur le CCRm et les comorbidités ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Tous les codes de

* Auteur correspondant. Service de pharmacologie médicale, université de Bordeaux, CHU de Bordeaux, zone Nord-Carreire, bâtiment 1A, case 36, 146, rue Léo-Saignat 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail address: amandine.gouverneur@u-bordeaux.fr (A. Gouverneur).

diagnostic (principal, relié et associés) enregistrés dans le PMSI pour les séjours de ces patients ont été extraits. La concordance entre les sources a été évaluée en utilisant le pourcentage de concordance pour le CCRm et le coefficient kappa (κ) pour les comorbidités.

Résultats. – La concordance pour le CCR primitif et pour le CCRm était plus élevée en utilisant tous les types de codes de diagnostic qu'uniquement le code principal (respectivement 95 % vs 53 % pour le CCR primitif et 91 % vs 24 % pour le CCRm). La concordance était substantielle (κ 0,65) pour les maladies cardiovasculaires, notamment la fibrillation auriculaire (κ 0,77) et l'hypertension (κ 0,68). Elle était modérée pour les troubles psychiatriques (κ 0,49) et les maladies respiratoires dans leur ensemble (κ 0,48), bien que la broncho-pneumopathie chronique obstructive présentait une bonne concordance (κ 0,75). Dans la classe des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (κ 0,55), la concordance était importante pour le diabète (κ 0,91), l'obésité (κ 0,82) et l'hypothyroïdie (κ 0,72) et modérée pour l'hypercholestérolémie (κ 0,51) et la malnutrition (κ 0,42).

Conclusion. – Ces résultats sont rassurants en ce qui concerne la détection des CCRm dans le PMSI, lorsque tous les types de codes de diagnostic sont considérés et utiles pour mieux choisir les comorbidités potentiellement identifiables via le PMSI chez des patients âgés atteints de CCRm.
© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Concordance ; Codes de la classification internationale des maladies (CIM-10) ; Dossiers médicaux ; Cancer colorectal ; Métastases de cancer ; Comorbidités

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is among the most common cancers worldwide and the fourth more frequent in France [1,2]. It is more frequent among the elderly; nearly 60% of incident cases are diagnosed in patients aged ≥ 65 years [1]. Moreover, approximately 40% will have metastatic disease (mCRC) [3]. With the population ageing, the burden of mCRC will increase in the future and population-based pharmaco-epidemiological evaluations of innovative medications developed in this indication will be required.

Research using French administrative healthcare databases is developing [4,5]. The *Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie* (SNIIR-AM) is covering almost all the French population and records reimbursement data for outpatient care (including prescribed medications); the *Échantillon généraliste des bénéficiaires* (EGB) is a 1/97th permanent and representative sample of the SNIIR-AM. Both databases are now linked to the national hospital discharge diagnosis database (*Programme de médicalisation des systèmes d'information*, PMSI). This record-linkage was successfully used to conduct studies on utilization [6], benefit [7] and risk [8] of medications in the French population.

Data from the PMSI could be useful to identify patients with mCRC and comorbidities that are important to consider in observational studies. Before conducting such studies, the quality of coding of medical events must be investigated. This was performed for specific events, like acute coronary syndrome [9] or infections [10] but, to our knowledge, not for mCRC or for various comorbidities in a population. As part of an observational study on treatment practices in elderly patients with mCRC [11], agreement between data collected from medical records and recorded in the PMSI was evaluated regarding diagnosis of mCRC and comorbidities.

2. Methods

2.1. Study population

The original study has been described elsewhere [11]. Briefly, this was an observational field study conducted in the

Bordeaux teaching hospital (Southwest France, around 2800 beds). From January 2013 to June 2014, 78 patients were identified from an ad hoc registry of multidisciplinary meetings held for cancer patients according to the following criteria: CRC, metastatic disease, age ≥ 65 years at mCRC diagnosis, first presentation in multidisciplinary meetings for mCRC during the recruitment period and follow-up at the Bordeaux teaching hospital.

Only patients hospitalized at least once during the study period, thus susceptible to have data recorded in the PMSI were concerned by the present work.

2.2. Data sources

The first source was the medical records of patients [11]. All available records in medical charts were reviewed to confirm the diagnosis of mCRC and collect data concerning the disease (e.g. date of diagnosis, localization of primary tumour and metastases) and the presence of comorbidities at mCRC diagnosis using a standardized questionnaire.

The second source was the PMSI database. In France, for each hospitalization, a summary of clinical data (including comorbidities) is produced and coded by physicians or specialized coding associates using the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10). Data can be encoded in three classes: one main diagnosis which motivates the hospitalization, one diagnosis related to the main diagnosis and associated diagnoses corresponding to existing comorbidities or medical events occurring during the hospitalization. All types of diagnosis codes (main, related and associated) registered at the first hospitalization for mCRC into the PMSI (including hospitalization for chemotherapy) were extracted for each included patient. The first hospitalization was defined as the hospitalization that corresponded to the diagnosis date identified in medical records or the first hospitalization further to the diagnosis date.

2.3. Analyses

To allow the comparison between both sources, each comorbidity collected in medical records was associated with

Table 1

Agreement between medical records and hospital discharge diagnosis codes in the PMSI database for metastatic colorectal cancer and comorbidities ($n = 74$).

	Medical records, n (%)	PMSI, n (%)	κ [95% CI]
Primary tumour			
Colon	42 (56.8)	38 (51.4)	0.84 [0.71; 0.96]
Rectum	32 (43.2)	32 (43.2)	0.83 [0.71; 0.96]
Metastases			
Lymph nodes (C77.X)	16 (21.6)	15 (20.3)	0.47 [0.22; 0.72]
Respiratory or digestive (C78.X)	66 (89.2)	58 (78.4)	0.61 [0.38; 0.84]
Other localisations (C79.X)	3 (4.1)	5 (6.8)	0.74 [0.39; 1.00]
Neoplasms (C00–C75)	19 (25.7)	9 (12.2)	0.23 [−0.01; 0.47]
Prostate cancer (C61)	8 (10.8)	0 (0.0)	–
Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00–E90)	42 (56.8)	33 (44.6)	0.55 [0.36; 0.73]
Diabetes (E10–14)	13 (17.6)	13 (17.6)	0.91 [0.78; 1.00]
Obesity (E65–E68)	6 (8.1)	6 (8.1)	0.82 [0.57; 1.00]
Malnutrition (E40–E46, R634)	16 (21.6)	11 (14.9)	0.42 [0.16; 0.67]
Hypothyroidism (E00–E07, E890)	8 (10.8)	8 (10.8)	0.72 [0.46; 0.98]
Hypercholesterolemia (E78)	16 (21.6)	8 (10.8)	0.51 [0.26; 0.76]
Mental and behavioral disorders (F00–F99)	9 (12.2)	9 (12.2)	0.49 [0.19; 0.80]
Diseases of the nervous system (G00–G99)	5 (5.8)	3 (4.1)	0.21 [−0.20; 0.62]
Ocular disorders (H00–H59)	10 (13.5)	3 (4.1)	0.26 [−0.06; 0.58]
Diseases of the cardiovascular system (I00–I99)	48 (64.9)	37 (50.0)	0.65 [0.48; 0.81]
Fibrillation (I48)	10 (13.5)	10 (13.5)	0.77 [0.55; 0.99]
Hypertension (I10–I15)	30 (40.5)	25 (33.8)	0.68 [0.51; 0.85]
Ischemic heart disease (I20–I25, Z8671)	6 (8.1)	7 (9.5)	0.58 [0.25; 0.91]
Diseases of the respiratory system (J00–J99)	16 (21.6)	9 (12.2)	0.48 [0.22; 0.73]
COPD (J44, J42, J180, J96)	9 (12.2)	9 (12.2)	0.75 [0.51; 0.98]
Diseases of the digestive system (K00–K93)	16 (21.6)	6 (8.1)	0.07 [−0.15; 0.30]
Inguinal hernia (K40–K46)	9 (12.2)	0 (0.0)	–
Diseases of the musculoskeletal system and (M00–M99)	12 (16.2)	4 (5.4)	0.05 [−0.18; 0.27]
Diseases of the genitourinary system (N00–N99)	6 (8.1)	8 (10.8)	0.69 [0.40; 0.97]

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

one or several ICD-10 codes identified by a systematic review of the ICD-10. For example, diabetes corresponded to all codes between E10 and E14 (Table 1). For mCRC diagnosis, agreement between both sources was evaluated using the percent agreement calculated as the ratio between the number of patients with ICD-10 codes of mCRC in the PMSI and the total number of patients. For comorbidities, as medical records could not be considered as a true reference, agreement between both sources was evaluated using the kappa statistic [12]. All analyses were performed using SAS[®] (SAS Institute, v9.3, NC, USA).

3. Results

3.1. Study population

Among the 78 patients of the original study, 74 (94.9%) were included. The four excluded patients were followed in the Bordeaux teaching hospital but received treatment in another hospital or did not receive any treatment. Median age was 73.5 years (range: 65–91) and 60.8% were male. Just over half of patients (56.8%) had a primary colon cancer, 31 (41.9%) metachronous metastases and 66 (89.2%) a digestive or pulmonary metastatic localization. The median number of comorbidities was 4 (range: 1–10) and 44 patients (59.5%) had at least one cardiovascular disease.

3.2. Agreement between medical records and PMSI database for mCRC

The percent agreement for primary CRC increased according to the number and types of diagnosis codes considered: from 53% using only the main diagnosis code to 68% using the combination of the main and related diagnosis codes, 84% using the combination of the main and associated diagnosis codes and 95% using the combination of all types of diagnosis codes. Patients not identified with a primary CRC in the PMSI had diagnosis codes for primary CRC in previous hospitalizations. Patients identified with related or associated diagnosis codes rather than with main diagnosis codes had mostly metachronous metastases (occurring late after the primary tumour); for them, the metastases were coded as the main diagnosis. Other patients presented codes related to “Chemotherapy session for neoplasm” or an acute medical event related to mCRC (e.g. peritonitis, bowel obstruction) as main diagnosis. For metastatic disease, the percent agreement was low when considering the main or related diagnosis codes (24 to 28%) and was much higher when considering associated diagnosis codes in combination with the main diagnosis code (88%) or with the main and related diagnosis codes (91%). Among patients not identified with a metastatic CRC in the PMSI, some had diagnosis codes for primary lung or liver cancers while they had metastases in these localizations. The

agreement was not different between colon or rectum cancer (kappa: 0.84 and 0.83, respectively) but differed between metastatic sites (kappa: 0.47 for lymph nodes, 0.61 for hepatic or pulmonary sites and 0.74 for other sites; Table 1).

3.3. Agreement between medical records and PMSI database for comorbidities

The agreement was substantial (kappa: 0.65–0.69) for diseases of the genitourinary and cardiovascular systems particularly, atrial fibrillation (kappa: 0.77) and hypertension (kappa: 0.68). It remained moderate (kappa: 0.48–0.55) for psychiatric disorders, and diseases of the respiratory system although, within this class, chronic obstructive pulmonary disease had a good agreement (kappa: 0.75). Overall, endocrine, nutritional and metabolic diseases had also a moderate agreement (kappa: 0.55) but included comorbidities with substantial agreement like diabetes (kappa: 0.91), obesity (kappa: 0.82) and hypothyroidism (kappa: 0.72). In contrast, in this category, agreement was moderate for malnutrition (kappa: 0.42) and hypercholesterolemia (kappa: 0.51). The agreement was poor (kappa: 0.05–0.26) for diseases of the digestive, nervous and musculoskeletal systems, ocular disorders and other neoplasms. The discordant pairs found in medical records but not in the PMSI corresponded mostly to very current pathologies or risk factors, like hypertension or hypercholesterolemia or to old medical events (as malaria). The discordant pairs found in the PMSI but not in medical records corresponded mostly to codes related to dependence on enabling machines and devices (codes Z99) or to acute medical events occurring during the hospitalization (as bronchitis).

4. Discussion

This study is the first investigating the quality of coding in the French hospital discharge diagnosis database to identify mCRC. Results are reassuring with regard to the detection from PMSI data of primary CRC and mCRC but attention must be paid to use all types of diagnosis codes to allow the detection of more cases. Related or associated diagnosis codes were useful in combination with the main diagnosis code in many situations, such as a hospitalization motivated by an acute medical event related to mCRC (e.g. peritonitis, bowel obstruction) or a chemotherapy session for neoplasm. If the detection of primary CRC was good for both localizations, it was moderate for specific metastatic sites. However, some of these results need to be interpreted with caution because of the limited number of patients. Moreover, metastases in lung or liver were sometimes registered into the PMSI using diagnosis codes of primary cancers instead of the appropriate ICD-10 code for respiratory or digestive metastases (C78.X).

Few research have been conducted about the identification of CRC in the PMSI database [13–15]. Two French health agencies (*Institut national du cancer* and *Caisse nationale d'assurance maladie*) [13,14] developed some algorithms to respectively identify cancer hospitalization and CRC using the PMSI, but these algorithms are not suitable to identify incident

cases. They used the main and related diagnosis codes but not associated diagnosis codes, while we found that these codes can improve the detection of cases from 84% to 95% for the primary tumour. In contrast, they used other ICD-10 codes for primary tumour (D01.0–D01.2) that we never found in our study. To our knowledge, these algorithms were not validated against a reference while Quantin et al. evaluated the PMSI as a mean of identification of incident cases of CRC and validated their algorithms (which included associated diagnosis codes) in reference with a cancer registry [15]. Doat et al. evaluated the incidence of several cancers in the EGB in reference to that estimated through cancer registries by using different algorithms, including the main diagnosis code in PMSI data, long-term disease codes (not available in the PMSI) and medical procedure codes. Consistent with our results, the incidence found for the CRC with the algorithm only based on the main diagnosis code in PMSI data was lower than that derived from registries [16]. However, these algorithms were not developed and validated to identify metastatic disease.

One strength of the present study was to evaluate the quality of coding for various comorbidities although results were sometimes limited by the sample size. They are still useful to better choose comorbidities in elderly mCRC patients that could be well identified through hospital diagnosis codes. Indeed, some comorbidities, like hypertension or hypercholesterolemia, are often missing in PMSI coding probably because they do not have few impact on the payment for the related hospitalization. Bannay et al. developed an adaptation of the Charlson Index Score in the SNIIR-AM and, to identify more comorbidities, they took into account other available data like the existence of a long-term disease, medical procedures or specific medications [17]. As data on medical procedures are available in the PMSI, we also considered medical procedures codes but that did not improve the agreement. Moreover, the comorbidities retained in the Charlson score were those found with the best agreement between both sources in our study. It would be of interest to develop algorithms using other available data in the SNIIR-AM database because ICD-10 codes from the PMSI are not enough powerful. The use of medical procedures or specific medications could be worthwhile to better identify comorbidities, like cured prostate cancer or malnutrition that were not reported into PMSI database.

A limit of the study could be that it was monocentric in a teaching hospital and with a limited number of hospitalizations. If it can be hypothesized that patients treated in a teaching hospital are more complicated cases with more comorbidities, an impact on the quality of coding in the PMSI is not expected. Moreover, the coding habits in only one centre could not be representative of the national practices. However, there are national diagnoses coding official guidelines and coding habits may not be necessary different between hospitals. Another limit of the present study is that it was conducted in a sample of patients with metastatic CRC that precludes the estimation of the specificity of the PMSI in detecting this disease. Yet, we could not evaluate the proportion of “false positive” patients without diagnosis codes in medical records but with codes in the PMSI.

To conclude, even if further research on this question are required, our results are reassuring regarding the detection through PMSI of mCRC if all types of diagnosis codes are considered and useful for future research to better choose comorbidities that could be well identified through hospital diagnosis codes in elderly patients with mCRC.

Funding

No funding source.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Globocan 2012 – Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. (accessed September 27, 2016).
- [2] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62:95–108.
- [3] Del Rio M, Mollevi C, Vezzio-Vie N, Bibeau F, Ychou M, Martineau P. Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PloS One* 2013;8:e74599.
- [4] Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:256–65.
- [5] Quantin C, Le Goaster C, Allaert FA, Toussaint E. [Editorial]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016;64(Suppl. 1):S3–4.
- [6] Blotière P-O, Rudant J, Barré A, Racine A, Weill A, Peyrin-Biroulet L, et al. Conditions of prescription of anti-TNF agents in newly treated patients with inflammatory bowel disease in France (2011–2013). *Dig Liver Dis* 2016;48:620–5.
- [7] Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:240–50.
- [8] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256–62.
- [9] Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:586–91.
- [10] Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:785–9.
- [11] Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Robinson P, Colombani F, Terrebbonne E, et al. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? A study in a French teaching hospital. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;31:104–9.
- [12] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.
- [13] INCa. Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité hospitalière de court séjour « algorithme cancer ». Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Algorithme-de-selection-des-hospitalisations-liees-a-la-prise-en-charge-du-cancer-dans-les-bases-nationales-d-activite-hospitaliere-de-court-sejour>. (accessed September 27, 2016).
- [14] Fiche pathologie : Cancer du côlon actif. Available from: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Cancer_du_colon_actif_2013.pdf. (accessed September 27, 2016).
- [15] Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottenet J, et al. [Evaluation of medical information systems as a mean of identification of incident cases of colorectal cancer]. *Sante Publique Vandœuvre-lès-Nancy Fr* 2014;26:55–63.
- [16] Doat S, Samson S, Fagot-Campagna A, Tuppin P, Menegaux F. Estimation of breast, prostate, and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016;64:145–52.
- [17] Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The best use of the Charlson Comorbidity Index with electronic health care database to predict mortality. *Med Care* 2016;54:188–94.

4.3.2.1.3. Discussion des principaux résultats

Cette étude est la première à investiguer la qualité du codage dans le PMSI pour l'identification du CCRm. Les résultats sont rassurants en ce qui concerne la détection du CCR primitif et du CCRm, mais il est nécessaire d'accorder une attention particulière à l'utilisation de tous les types de codes de diagnostics pour permettre la détection du plus grand nombre de cas. Les DR ou DAS ont été utiles, en plus du DP, dans de nombreuses situations, comme lors d'une hospitalisation motivée par un événement médical aigu lié au CCRm (par exemple, une péritonite ou une obstruction intestinale) ou une séance de chimiothérapie pour tumeur. Si la détection du CCR primitif était bonne pour les deux localisations, elle était modérée pour des sites métastatiques spécifiques. Cependant, certains de ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre limité de patients. Enfin, les quatre patients identifiés dans EPSACOM, mais non inclus dans cette étude, étaient des patients ayant eu uniquement des consultations de suivi de leur CCRm au CHU avec, chez ceux traités par médicaments anticancéreux, une administration dans un autre établissement, suggérant une possible identification *via* l'EGB.

En conclusion, le PMSI est une source adéquate pour identifier une cohorte « pathologie » de patients atteints d'un CCRm et la caractériser en termes de comorbidités. Cependant, l'algorithme retenu dans l'étude de Quantin *et al.* et validé avec les registres de la Côte d'Or et du Doubs, retient l'utilisation du DP et du DR uniquement en association à un code de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) [143]. Au final, notre algorithme d'extraction de l'étude sur l'EGB utilisait tous les codes de diagnostic (DP, DR et DAS) associés à au moins un code CCAM ou une ALD pour un CCR. Alors que l'identification du cancer et des comorbidités dans le PMSI est possible, l'EGB nous permet également d'accéder aux données de remboursement des médicaments en ville. La question de l'identification des comorbidités dans le PMSI ou *via* les remboursements de médicaments s'est donc posée. Devant l'exhaustivité des données de remboursement de médicaments et les données bibliographiques sur l'impact de la polymédication sur la fragilité, nous avons décidé d'utiliser les données de remboursement de médicaments en ville pour l'identification des comorbidités prise en charge par des médicaments en soins courants. Pour les comorbidités telles que l'anémie (traitée en CHU par des médicaments pas toujours hors GHS), un antécédent de cancer en rémission ou une dénutrition, le PMSI a été utilisé.

4.3.3. Article

4.3.3.1. Résumé

Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient : i) de décrire les modalités de prise en charge des patients âgés de 65 ans et plus, à l'issue d'un diagnostic de CCRm, ii) d'identifier les facteurs associés à chaque modalité de prise en charge et iii) de décrire la survie en fonction de la modalité de prise en charge.

Méthode

Cette étude de cohorte a inclus tous les patients âgés de 65 ans et plus ayant un diagnostic incident de CCRm identifiés entre le 01/01/2009 et le 31/12/2013 à partir des données de l'EGB, échantillon représentatif de la population couverte par l'Assurance Maladie française. Les modalités de traitement étaient définies comme suit : traitement par médicaments anticancéreux *versus* soins de support et, parmi les patients traités, traitement par thérapie ciblée *versus* chimiothérapie conventionnelle seule. Une analyse descriptive a été réalisée selon chaque modalité de traitement. Les facteurs associés à chaque modalité de traitement ont été identifiés par régression logistique multivariée et une analyse de survie à trois ans pour chaque modalité de traitement a été conduite par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Un total de 503 patients a été inclus. L'âge médian était de 78,0 ans et 53,9 % étaient des hommes. La moitié des patients était traitée par médicaments anticancéreux (n = 271, 53,9 %) et 232 (46,1 %) avaient des soins de support. Parmi les patients traités, 131 (43,8 %) recevaient une thérapie ciblée et 140 (51,7 %) une chimiothérapie conventionnelle seule. Les facteurs associés à une plus forte probabilité de recevoir des soins de support étaient un âge ≥ 75 ans, l'insuffisance rénale, la dénutrition, un nombre de médicaments concomitants > 3 , un traitement par antidiabétiques, et la visite médicale à domicile. Parmi les patients traités, les facteurs associés à une plus forte probabilité de recevoir une chimiothérapie conventionnelle seule étaient un âge ≥ 75 ans, un antécédent d'autre cancer, les métastases ganglionnaires et la présence d'un seul site métastatique. La survie globale à 3 ans était significativement différente entre les patients traités et ceux recevant des soins de support mais pas parmi les patients traités.

Conclusion

Les facteurs déterminants pour le choix d'un traitement médicamenteux ou de soins de support sont en lien avec l'âge et l'état de santé général. A l'inverse, les éléments déterminants pour le choix d'un traitement par thérapie ciblée ou chimiothérapie conventionnelle seule relèvent de la maladie cancéreuse. Toutefois, l'âge avancé était aussi un facteur associé à la prescription d'une chimiothérapie conventionnelle seule chez les patients traités.

4.3.3.2. Article en cours de relecture par les coauteurs

Gouverneur A, Bezin J, Jové J, Fourrier-Réglat A, Noize P. Treatment modalities and survival in elderly patients after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice: a French population based-study. En cours de relecture par les coauteurs

Treatment modalities and survival in elderly patients after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice: a French population based-study

Amandine Gouverneur^{1,2,3}, Julien Bezin^{1,2}, Jérémy Jové², Annie Fourrier-Réglat^{1,2,3}, Pernelle Noize^{1,2,3}

1 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

2 Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

3 CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Service de Pharmacologie médicale, F-33000 Bordeaux, France

Corresponding author

Dr Amandine Gouverneur

Service de Pharmacologie Médicale

CHU et Université de Bordeaux

Zone Nord Carreire - Bâtiment 1A - Case 36

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex, France

Tel. +33 (0)5 57 57 46 59

Fax. +33 (0)5 57 57 46 60

E-mail: amandine.gouverneur@u-bordeaux.fr

Abstract

Background

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is increasingly treated using targeted therapies. However, in the era of targeted therapies, little is known about real-life mCRC treatment in this population. The aim was to describe the current real-life treatment modalities in elderly mCRC patients, to identify factors associated with each modality and to describe survival according to treatment modalities.

Patients and Methods

mCRC patients aged ≥ 65 years were identified using the representative sample of the French national health care insurance system claims database (EGB), between January 1, 2009 and December 31, 2013. Treatment modalities were defined as follows: treatment by anticancer medication vs best supportive care (BSC) and among treated patients, treatment by targeted therapy vs conventional chemotherapy alone. Stratified analyses were performed to compare treatment modalities and logistic regression was used to identify the factors independently associated with treatment by anticancer medications and treatment by targeted therapy. 3 year-Overall Survival (OS) was estimated in all groups using the Kaplan-Meier method.

Results

503 patients were included: median age was 78 years and 53.9% were male. More than half of patients were treated by anticancer medication (n=271, 53.9%) and 232 (46.1%) received BSC only. Among treated patients: 131 (48.3%) received targeted therapy and 140 (51.7%) received conventional chemotherapy alone. In multivariate analysis, age ≥ 75 years, renal failure, denutrition, >3 concomitant medications, anti-diabetics agents and medical home visit were associated with a higher likelihood of BSC. Among treated patient, age ≥ 75 years, history of other cancer, lymph node metastases and one metastasis site were associated with a higher likelihood of receiving conventional chemotherapy alone. The median 3 year-OS was significantly different between treated patients and BSC patients but there was no difference among treated patients.

Conclusion

The determining factors for the choice of treatment by anticancer medication or BSC are related to the age and general health of the patient. Conversely, the determining factors for the choice of treatment by targeted therapy or conventional chemotherapy alone are related to cancer disease. However, advanced age was also a factor associated with the prescription of conventional chemotherapy alone in treated patients.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide. It is more frequent among the elderly; nearly 60% of incident cases are diagnosed in patients aged 65 years and over [1]. At diagnosis, 20% of patients have at least one metastasis site, and approximately 40% will at one point have metastatic CRC (mCRC) [2,3].

With the introduction of newer anticancer medications, in particular targeted therapies in 2005, and the enhancement of surgery, the survival of patients with mCRC has improved from approximately 12 months with 5-fluorouracil alone, to nearly 30 months with combination chemotherapy [4]. Nowadays, three targeted therapies are recommended in combination with chemotherapy in first-line treatment: bevacizumab, which is an antibody targeting Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and cetuximab and panitumumab, which are both antibodies targeting Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR) [5,6].

Clinical trials of targeted therapies in mCRC suffer from an underrepresentation of elderly or frail patients [7] thus, provide information on healthy subjects fit to undergo treatment with anticancer medications. In routine clinical practice, targeted therapies are prescribed to patients who would be excluded from clinical trials because of advanced age or other frailty parameters (*e.g.* comorbidities, physical incapacity, *etc.*). Moreover, observational studies found that treatment of elderly patients by targeted therapies are effective without major safety issue [8,9].

If older patients could be treated, they have specific characteristics that need to be taken into account before treatment choice, such as comorbidities, geriatric syndromes, biologic decrease, and socio-environmental care. Furthermore, an older age still seems to be a barrier to offer treatment by chemotherapy and, in particular targeted therapy, to the elderly population [10,11].

The aims of the CALBUCCO study were to: i) describe the current real-life treatment modalities in elderly mCRC patients (recommended treatment with targeted therapy, conventional chemotherapy alone and Best Supportive Care (BSC)), ii) identify factors associated with first-line treatment modalities and iii) describe survival according to treatment modalities.

Methods

Data source

This cohort study used data from the *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires* (EGB) database [12]. EGB is a 1/97th random permanent sample of the population covered by the French national healthcare insurance system. At the time of the study, it included approximately 780,000 individuals [12]. For these, EGB provides basic demographic information, hospitalisation information and data for reimbursed medical expenses prospectively collected since 2004. Medicines are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification; diagnoses associated to hospitalisations or long-term diseases are coded according to the International Classification of Diseases 10th Edition (ICD-10) and surgical and medical procedures are coded according to the *Classification Commune des Actes Médicaux* (CCAM). This study considered subjects included in the EGB who are affiliated to the *Régime Général de l'Assurance Maladie*, which covers around 85% of the French population. The study received approval from the French data protection committees. In accordance with French regulations for observational studies, ethics committee approval was not required.

Study population

Patients with an incident case of mCRC diagnosed between the 1st January 2009 and the 31st December 2013 were considered. According to existing literature [13,14], identification criteria were: i) at least one ICD-10 code of CRC (C18 to C20) associated to at least one CCAM code (e.g. rectosigmoidoscopy, colorectal surgery) in the same hospital stay, ii) at least one ICD-10 code of metastasis (C77 to C79) and iii) at least 65 years at the initial diagnosis of mCRC. Only incident cases of mCRC (i.e. no CCR and metastases codes in the past two years) were included in the study. Patients were followed from the date of the first diagnosis of metastasis (baseline) until death, or 31st December 2016 whichever came first.

Definition of treatment modalities and comorbidities

Patients with at least one hospitalisation for "Chemotherapy session for neoplasm" (ICD-10 Z51.1) were considered as treated patients, and others were considered as receiving BSC. Among treated patients, patients with at least one reimbursement of bevacizumab, cetuximab or panitumumab were considered as treated by targeted therapies, and others were considered as treated by conventional chemotherapy only. The identification of the conventional chemotherapy medication, as irinotecan or oxaliplatin, was not feasible. Selected comorbidities were identified through reimbursements of specific medications when appropriate or through diagnoses associated to hospitalisations or long-term diseases (see Appendix).

Statistical analysis

Two stratified analyses were performed: the first to compare treated patients and BSC patients and the second to compare patients treated by targeted therapy to patients treated by conventional chemotherapy alone. Number and proportion of patients in each class were presented for qualitative variables, and median and interquartile range (IQR) for continuous variables. Univariate and multivariate logistic regression was used to identify the factors independently associated with: i) treatment with anticancer medications in reference to BSC and ii) treatment with targeted therapy in

reference to conventional chemotherapy alone. All variables associated with a $p < 0.25$ in univariate analyses were included in an initial multivariate model, and the less significantly associated variables successively removed to keep only those associated with a $p < 0.05$. However, to minimize confounding, age and sex were systematically kept in the model. The final model was obtained with the Odds Ratios (OR) and 95% Confidence Interval (95% CI) of the variables that remained significant after the multivariate analysis. The calibration of the model was checked with the Hosmer–Lemeshow test and the discriminatory ability was confirmed through the ROC curve. Overall Survival (OS) was estimated in all groups using the Kaplan-Meier method. OS was defined as the interval between the diagnosis of mCRC and death from any cause. Median OS estimates along with 95% CI were reported, as well as 3 year-OS (with 95% CI). OS were compared across groups using the log rank test.

All analyses were performed using SAS® statistical software (SAS Institute, version 9.4, Cary, NC).

Results

Study population characteristics

Among the 503 included patients, the median age [IQR] was 78.0 years [72.0 - 83.0] and 53.9% were male. The majority of patients (33.6%) lived in urban area. Almost three quarters (73.8%) of patients used >3 concomitant medications. Regarding cancer characteristics, 76.7% of patients had colon primary tumour, 60.4% had metastases at diagnosis and 47.5% liver metastases. More than half of patients were treated by anticancer medication (n=271, 53.9%) and 232 (46.1%) received BSC only. Among treated patients: 131 (48.3%) received targeted therapy and 140 (51.7%) received conventional chemotherapy alone (Table 1). The majority of patients treated by targeted therapies received bevacizumab in first-line (67.9%; Table 2).

In the 3 months following metastases diagnosis, one third of patients receiving BSC did not had discharge to personal home while almost all patients with anticancer medication return to home (66.4% vs 97.0%, $p<0.0001$). Moreover, patients receiving BSC had significantly more frequently one reimbursement of transport (69.8% vs 57.9%, $p=0.006$) and a discharge to nursing home (25.0% vs 13.7%, $p=0.0012$). Among treated patients, no differences were found across groups. Patients treated by conventional chemotherapy had significantly less hospitalisation for palliative care in comparison to patients treated by targeted therapy (38.2% vs 22.9%, $p=0.006$; Table 2)

Factors associated with treatment modalities

In univariate analyses, patients receiving BSC had significantly more frequently 75 years and over in comparison to those treated by anticancer medications (80.2% vs 50.2%, $p<0.0001$). Age was also significant when comparing patients treated by conventional chemotherapy and those treated by targeted therapy (56.4% vs 43.5%, $p=0.0341$). Patients receiving BSC had significantly more comorbidities, especially renal failure (12.1% vs 2.2%, $p<0.0001$), anemia (35.3% vs 24.4%, $p=0.0073$), denutrition (30.6% vs 12.9%, $p<0.0001$), and concomitant medications, with 80.2% of BSC patients taking more than 3 medications in comparison to 68.3% of treated patients ($p=0.0027$). Among concomitant medications, antihypertensive agents (74.6% vs 62.4%, $p=0.0036$), antithrombotic agents (48.3% vs 39.5%, $p=0.0477$), anti-diabetics agents (25.4 vs 16.6, $p=0.0154$) and antidepressants (19.8% vs 12.5%, $p=0.0271$), were significantly more frequently used in patients receiving BSC in comparison to treated patients. Among treated patients, except for history of other cancer that was more frequent in patients treated by conventional chemotherapy alone in comparison to those treated by targeted therapy (37.1% vs 20.6%, $p=0.0031$), no comorbidities or concomitant medications were significantly different across groups. There was no difference for nurses at home but patients receiving BSC had significantly more medical home visits in comparison to those treated (7.8% vs 2.6%, $p=0.0112$; Table 1).

Within cancer characteristics, except for lymph node metastases significantly less frequent in patients receiving BSC (29.3% vs 37.6%, $p=0.0495$), no differences were found in comparison to treated patients. However, patients treated by conventional chemotherapy alone had significantly more frequently one metastasis site (76.4% vs 63.4%, $p=0.0196$) and lymph node metastases (47.1% vs 27.5%, $p=0.0009$) but less frequently liver metastases (37.9% vs 59.5%, $p=0.0004$), in comparison to those treated by targeted therapy (Table 1).

As shown in Figure 1A, in the multivariate analysis adjusted on sex, older age (≥ 75 years), renal failure, denutrition, >3 concomitant medications, treatment by anti-diabetic agents and medical

Chapitre 4. Description, efficacité et sécurité d'emploi des différentes modalités de traitement chez les sujets âgés

home visits were associated with a higher likelihood of BSC in reference to treatment. At the opposite, treatment by lipid modifying agents was associated with a lower likelihood of BSC in reference to treatment.

As shown in Figure 1B, in the multivariate analysis adjusted on sex, older age (≥ 75 years), history of other cancer and lymph node metastases were associated with a higher likelihood of receiving conventional chemotherapy alone in reference to targeted therapy. The presence of ≥ 2 metastases sites was associated with a lower likelihood of receiving conventional chemotherapy alone in reference to targeted therapy.

Survival analyses

At 6 months, significantly more patients receiving BSC had died in comparison to treated patients (55.6% vs 11.1%, $p < 0.0001$). Early death was also significantly more frequent for patients treated by conventional chemotherapy alone in comparison to those treated by targeted therapy (16.4% vs 5.3%, $p = 0.003$; Table 2).

The median 3 year-OS of the overall population was 16.2 months (95% CI [11.7; 19.3]). The median 3 years-OS was significantly different between BSC patients and treated patients: 4.0 months [2.9; 6.3] vs 27.2 months 95% CI [22.5; 32.7], $p < 0.0001$ (Figure 2A) but there was no difference among patients treated by conventional chemotherapy alone and those treated by targeted therapy (median 33.8 months [19.6; -] vs 25.5 months 95% CI [21.6; 28.5], $p = 0.30$; Figure 2B). The 3 year-OS rate was 47.9% (95% CI [39.4; 55.8]) for patients treated by conventional chemotherapy, and 33.6% (95% CI [25.7; 41.7]) for those treated by targeted therapy, without significant difference (Table 2).

Discussion

This study is one of the rare studies describing elderly patients with mCRC treated with anticancer medications, including all targeted therapies, or receiving BSC in France. Results present real-life care about patients excluded from randomized clinical trials as older, patients with comorbidities and concomitant medications. Moreover, despite data comforting that the treatment of elderly patients with mCRC by conventional chemotherapy and/or targeted therapies is effective and safe, nearly half of them received BSC only [8,9,15,16]. Factors associated with treatment by anticancer medication were related to the age and physical function when factors associated with treatment by targeted therapy, in comparison to conventional chemotherapy, were mainly related to the mCRC disease, except age.

As expected, patients receiving BSC were older, with more comorbidities and polymedication. Yet, in a *post-hoc* clinical trial analysis, Price *et al.* have found that treatment by bevacizumab was equally effective between patients aged <75 years and those aged ≥75 years [17]. In the FFCD 2001-02 clinical trial, a Charlson index ≥1 was not associated with a poor PFS or OS. Moreover, no geriatric parameters were predictive of progression-free survival (PFS) and only Instrumental Activities of Daily Living (IADL) was predictive of OS [18]. Factors associated with a likelihood of treatment in the present work are not systematically prognostic factors of poor efficacy or safety. As example, for a patient aged 75 years old with more than 3 concomitant medications, without other comorbidities or dependencies, the G8 score is 15, meaning that this patient could benefit from anticancer medications [19]. Moreover, nearly 90% of elderly patients use at least one concomitant medication [20]. Concomitant medications that do not affect the metabolism of anticancer medications or constitute a formal contra-indication to the utilisation of anticancer medications should not lead to a systematic eviction of elderly people from treatment with anticancer medications [20].

This probable under-treatment of the elderly population leads to a loss of survival. In the present study, the survival of patients receiving BSC was worse in comparison to treated patients, with 55.6% of early death in BSC patients in comparison to 11.1% in treated group. Moreover, the 3 year-OS median was 4 months in BSC patients in comparison to 27.2 months in treated patients. Shankaran *et al.* found similar results in a cohort of elderly patients, with a median survival of 5.7 months for untreated patients, 15.1 months for patients treated by conventional chemotherapy alone and 19.4 months for patients treated by bevacizumab [21]. If all elderly patients actually receiving BSC cannot benefit from conventional chemotherapy and/or targeted therapy, a consequent number of patients seemed to be under-treated. Nevertheless, it cannot be excluded that part of patients receiving BSC present unmeasured characteristics justifying this treatment decision (*e.g.* characteristics related to social environment). Indeed, the association of medical home visits with a lower likelihood of treatment can be interpreted as a potential marker of patient dependency.

Among treated patients, an older age, lymph node metastases and a history of other cancer were significantly associated with a lower likelihood of receiving targeted therapies. As in clinical trials, older patients are partly excluded from treatment by targeted therapy in real-life setting; this can be explained by unwillingness of physicians to prescribe innovative medications in elderly patients as this was recently well-demonstrated by McCleary *et al.* [10] Yet, there is increasing evidence for a satisfactory benefit/risk ratio of such medications in this population [8,9,11,16,22]. Moreover, the

proportion of treated patients, regardless of anticancer medication, was stable throughout the period 2009-2013. An intensive treatment, including targeted therapy, may also be avoided in patients with a history of cancer because of previous exposure to chemotherapy or radiotherapy. The presence of ≥ 2 metastases sites was associated with a lower likelihood of receiving conventional chemotherapy alone. As expected, a more serious mCRC (multiple metastases sites) is prone to be treated with targeted therapy. Finally, our results indicated that targeted therapies reduced early mortality, yet in the longer term, survival in both treatment groups was not significantly different. As well as the risk of indication bias, the absence of data on PFS does not support the conclusion that there is a difference in effectiveness between targeted therapy and conventional chemotherapy alone. Furthermore, these results are consistent with previous studies, the improvement in OS not being significant in many studies [21–25].

In conclusion, the age remained a central criterion to decide the prescribing and choice of anticancer medications in elderly patients with mCRC. Apart from age, the treatment decision was based on comorbidities and global patient physical functions and, among treated patients, the choice of intensive treatment by targeted therapy was based on cancer disease and history. Beside, the information of the medical community, particularly non academic centres, was necessary to avoid the fear of prescribing anticancer medications, particularly targeted therapy. The appropriate prescription of anticancer medications is possible, yet a better detection of patients who may benefit from these treatments is required.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67 :177–193.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/sections.html.
3. Del Rio M, Mollevi C, Vezzio-Vie N, Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PloS One* 2013; 8: e74599.
4. Fakih MG. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1809–1824.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
6. Papamichael D, Audisio R, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015; 26: 463–476.
7. Gouverneur A, Salvo F, Berdaï 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* 2017; doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.001.
8. Jehn C, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 274–278.
9. Rouyer M, Fourier-Réglat A, Smith D, et al. Effectiveness and safety of first-line bevacizumab plus FOLFIRI in elderly patients with metastatic colorectal cancer: Results of the ETNA observational cohort. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 187–194.
10. McCleary NJ, Hubbard J, Mahoney MR, et al. Challenges of conducting a prospective clinical trial for older patients: Lessons learned from NCCTG N0949 (alliance). *J Geriatr Oncol* 2017; doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.005.
11. Parakh S, Wong H, Rai R, et al. Patterns of care and outcomes for elderly patients with metastatic colorectal cancer in Australia. *J J Geriatr Oncol* 2015; 6: 387–394.
12. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 954–962.
13. Quantin C, Benzenine E, Hägi M, et al. [Evaluation of medical information systems as a mean of identification of incident cases of colorectal cancer]. *Santé Publique* 2014; 26: 55–63.
14. Gouverneur A, Dolatkhani D, Rouyer M, et al. Agreement between hospital discharge diagnosis codes and medical records to identify metastatic colorectal cancer and associated comorbidities in elderly patients. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017; 65: 321–325.
15. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016; 27: 121–127.
16. Gouverneur A, Claraz P, Rousset M, et al. Comparative Safety of Targeted Therapies for Metastatic Colorectal Cancer between Elderly and Younger Patients: a Study Using the International Pharmacovigilance Database. *Target Oncol* 2017; doi: 10.1007/s11523-017-0529-y.
17. Price TJ, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial:

- An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann Oncol* 2012; 23: 1531–1536.
18. Aparicio T, Gargot D, Teillet L, et al. Geriatric factors analyses from FFCD 2001-02 phase III study of first-line chemotherapy for elderly metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2017; 74: 98–108.
 19. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23: 2166–2172.
 20. Lichtman SM. Clinical trial design in older adults with cancer—The need for new paradigms. *J Geriatr Oncol* 2012; 3: 368–375.
 21. Shankaran V, Mummy D, Koepl L, et al. Survival and lifetime costs associated with first-line bevacizumab use in older patients with metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2014; 19: 892–899.
 22. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077–1085.
 23. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535–1546.
 24. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1346–1355.
 25. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. 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. *The Lancet* 2011; 377: 2103–2114.

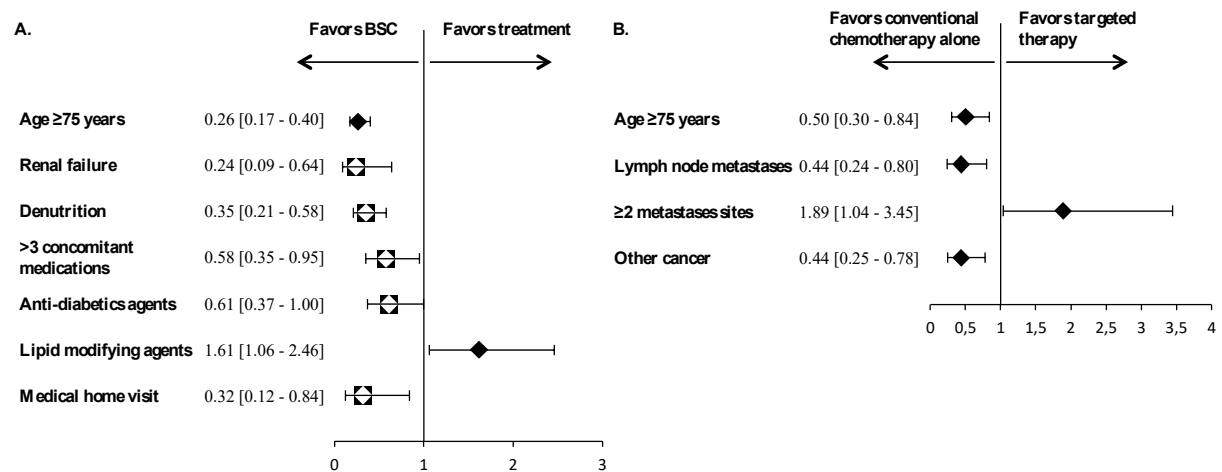


Figure 1: Adjusted logistic regression. A: Factors associated with treatment by anticancer medication in reference to Best Supportive Care (BSC); B: Factors associated with treatment by targeted therapy in reference to conventional chemotherapy alone

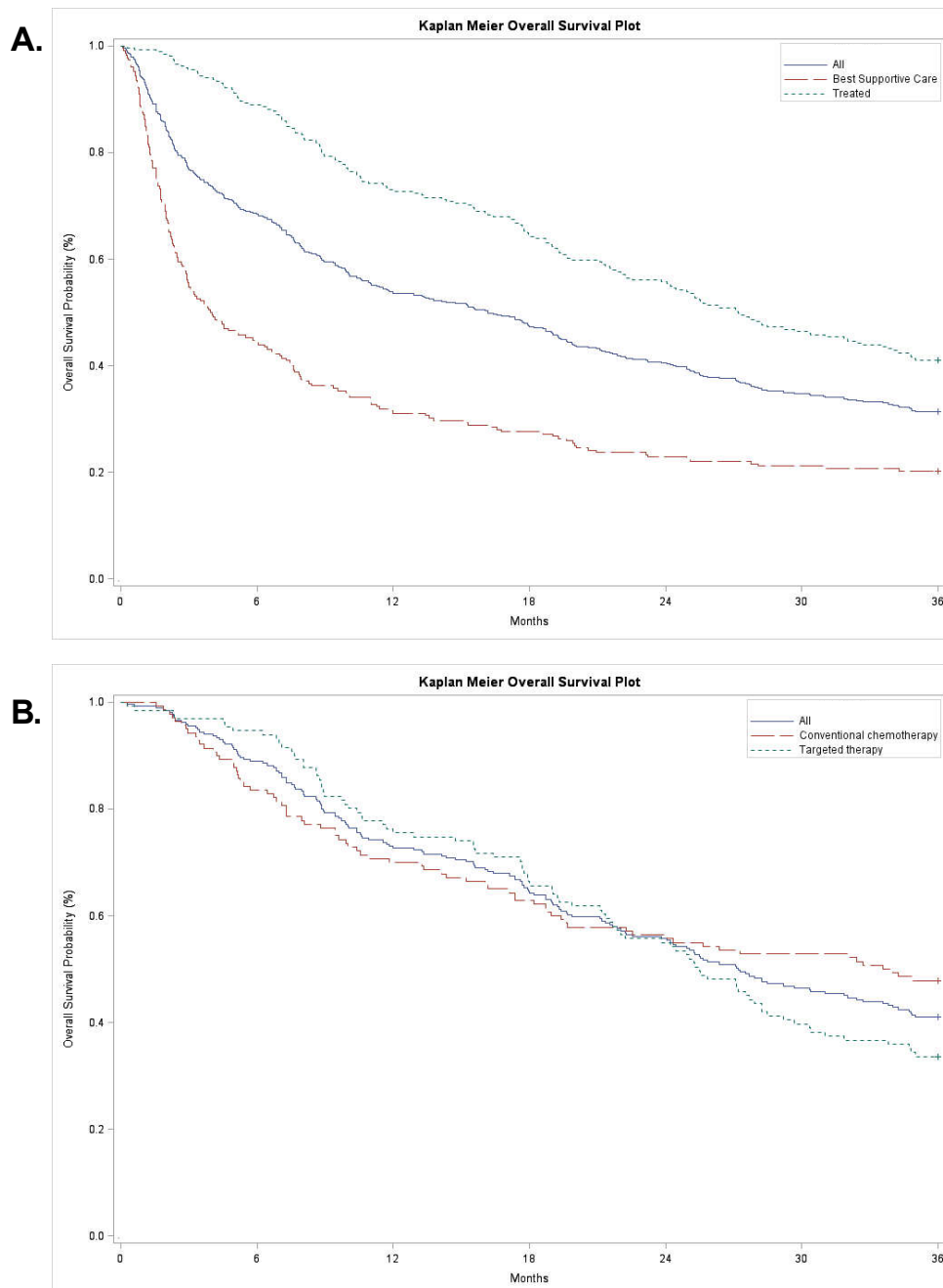


Figure 2: Overall survival (OS) during the 36 months after inclusion (Kaplan-Meier curve). OS is estimated by the Kaplan-Meier method. A: OS stratified according to: treated vs. Best Supportive Care; B: OS stratified according to: targeted therapy vs. conventional chemotherapy alone

Table 1. Univariate logistic regression according to treatment practices at inclusion

Characteristics, <i>n</i> (%)	Anticancer medication, <i>n</i> =271	BSC, <i>n</i> =232	Event vs no event, OR [95% CI]	<i>p</i>	Targeted therapy, <i>n</i> =131	Conventional chemotherapy alone, <i>n</i> =140	Event vs no event, OR [95% CI]	<i>p</i>
Age				<0.0001				0.0341
Age <75 years	135 (49.8)	46 (19.8)	1		74 (56.5)	61 (43.6)	1	
Age ≥75 years	136 (50.2)	186 (80.2)	0.25 [0.17 - 0.37]		57 (43.5)	79 (56.4)	0.60 [0.37 - 0.96]	
Sex				0.8568				0.8249
Male	145 (53.5)	126 (54.3)	1		71 (54.2)	74 (52.9)	1	
Female	126 (46.5)	106 (45.7)	1.03 [0.73 - 1.47]		60 (45.8)	66 (47.1)	0.95 [0.59 - 1.53]	
Residence area				0.6594				0.9224
Missing data	39 (14.4)	73 (31.5)			21 (16.0)	18 (12.9)		
Urban	96 (35.4)	73 (31.5)	1		45 (34.4)	51 (36.4)	1	
Periurban	92 (34.0)	57 (24.6)	1.23 [0.78 - 1.92]		45 (34.4)	47 (33.6)	1.09 [0.61 - 1.92]	
Rural	44 (16.2)	29 (12.5)	1.15 [0.66 - 2.02]		20 (15.3)	24 (17.1)	0.95 [0.46 - 1.93]	
Primary tumour site				0.8384				0.7887
Colon	207 (76.4)	179 (77.2)	1		101 (77.1)	106 (75.7)	1	
Rectum	64 (23.6)	53 (22.8)	1.04 [0.69 - 1.58]		30 (22.9)	34 (24.3)	0.93 [0.53 - 1.62]	
Metastases type				0.5563				0.1529
Synchronous	167 (61.6)	137 (59.1)	1		75 (57.3)	92 (65.7)	1	
Metachronous	104 (38.4)	95 (41.0)	0.90 [0.63 - 1.29]		56 (42.8)	48 (34.3)	1.43 [0.88 - 2.34]	
Metastases localisation								
Liver	131 (48.3)	108 (46.6)	1.07 [0.76 - 1.53]	0.6891	78 (59.5)	53 (37.9)	2.42 [1.48 - 3.94]	0.0004
Lung	60 (22.1)	49 (21.1)	1.06 [0.69 - 1.63]	0.7824	34 (26.0)	26 (18.6)	1.54 [0.86 - 2.74]	0.1450
Lymph node	102 (37.6)	68 (29.3)	1.46 [1.00 - 2.12]	0.0495	36 (27.5)	66 (47.1)	0.43 [0.26 - 0.71]	0.0009
Central nervous system	2 (0.7)	6 (2.6)	0.28 [0.06 - 1.40]	0.1213	1 (0.8)	1 (0.7)	1.07 [0.07 - 17.27]	0.9624
Number of metastases sites				0.7806				0.0196
1	190 (70.1)	160 (69.0)	1		83 (63.4)	107 (76.4)	1	
≥2	81 (29.9)	72 (31.0)	0.95 [0.65 - 1.39]		48 (36.6)	33 (23.6)	1.88 [1.11 - 3.18]	

Table 1. continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Anticancer medication, <i>n</i> =271	BSC, <i>n</i> =232	Event vs no event, OR [95% CI]	<i>p</i>	Targeted therapy, <i>n</i> =131	Conventional chemotherapy alone, <i>n</i> =140	Event vs no event, OR [95% CI]	<i>p</i>
Comorbidities								
Other cancer	79 (29.2)	65 (28.0)	1.06 [0.72 - 1.56]	0.7793	27 (20.6)	52 (37.1)	0.44 [0.26 - 0.76]	0.0031
Renal failure	6 (2.2)	28 (12.1)	0.17 [0.07 - 0.41]	<0.0001	3 (2.3)	3 (2.1)	1.07 [0.21 - 5.40]	0.9344
Anemia	66 (24.4)	82 (35.3)	0.59 [0.40 - 0.87]	0.0073	31 (23.7)	35 (25.0)	0.93 [0.53 - 1.62]	0.7981
Denutrition	35 (12.9)	71 (30.6)	0.34 [0.21 - 0.53]	<0.0001	15 (11.5)	20 (14.3)	0.78 [0.38 - 1.59]	0.4875
Number of concomitant medications				0.0027				0.7091
0-3	86 (31.7)	46 (19.8)	1		43 (32.8)	43 (30.7)	1	
>3	185 (68.3)	186 (80.2)	0.53 [0.35 - 0.80]		88 (67.2)	97 (69.3)	0.91 [0.54 - 1.51]	
Concomitant medications								
Antihypertensive agents	170 (62.7)	173 (74.6)	0.57 [0.39 - 0.84]	0.0047	76 (58.0)	94 (67.1)	0.68 [0.41 - 1.11]	0.1211
Beta-blockers	71 (26.2)	78 (33.6)	0.70 [0.48 - 1.03]	0.0697	29 (22.1)	42 (30.0)	0.66 [0.38 - 1.15]	0.1425
Diuretics	97 (35.8)	103 (44.4)	0.70 [0.49 - 1.00]	0.0497	47 (35.9)	50 (35.7)	1.01 [0.61 - 1.66]	0.9776
Calcium channel blockers	49 (18.1)	63 (27.2)	0.59 [0.39 - 0.90]	0.0153	21 (16.0)	28 (20.0)	0.76 [0.41 - 1.43]	0.3970
ACE inhibitors	44 (16.2)	44 (19.0)	0.83 [0.52 - 1.31]	0.4223	22 (16.8)	22 (15.7)	1.08 [0.57 - 2.07]	0.8076
Angiotensin II antagonists	80 (29.5)	65 (28.0)	1.08 [0.73 - 1.59]	0.7110	32 (24.4)	48 (34.3)	0.62 [0.37 - 1.05]	0.0765
Cardiac therapy	25 (9.2)	21 (9.1)	1.02 [0.56 - 1.88]	0.9464	10 (7.6)	15 (10.7)	0.70 [0.30 - 1.59]	0.3832
Antithrombotic agents	107 (39.5)	112 (48.3)	0.70 [0.49 - 1.00]	0.0477	52 (39.7)	55 (39.3)	1.02 [0.63 - 1.66]	0.9451
Anti-diabetics agents	45 (16.6)	59 (25.4)	0.58 [0.38 - 0.90]	0.0154	22 (16.8)	23 (16.4)	1.03 [0.54 - 1.95]	0.9356
Drugs for obstructive airway diseases	34 (12.6)	23 (9.9)	1.30 [0.74 - 2.28]	0.3542	15 (11.5)	19 (13.6)	0.82 [0.40 - 1.70]	0.5987
Lipid modifying agents	120 (44.3)	88 (37.9)	1.30 [0.91 - 1.86]	0.1498	58 (44.3)	62 (44.3)	1.00 [0.62 - 1.62]	0.9986
Proton pump inhibitors	103 (38.0)	98 (42.2)	0.84 [0.59 - 1.20]	0.3340	56 (42.7)	47 (33.6)	1.48 [0.90 - 2.42]	0.1206
Opioids	77 (28.4)	61 (26.3)	1.11 [0.75 - 1.65]	0.5961	34 (26.0)	43 (30.7)	0.79 [0.47 - 1.34]	0.3857
Antidepressants	34 (12.5)	46 (19.8)	0.58 [0.36 - 0.94]	0.0271	14 (10.7)	20 (14.3)	0.72 [0.35 - 1.49]	0.3729
Benzodiazepines	96 (35.4)	86 (37.1)	0.93 [0.65 - 1.34]	0.7018	46 (35.1)	50 (35.7)	0.97 [0.59 - 1.60]	0.9178

Table 1. continued

Characteristics, <i>n</i> (%)	Anticancer medication, <i>n</i> =271	BSC, <i>n</i> =232	Event vs no event, OR [95% CI]	<i>p</i>	Targeted therapy, <i>n</i> =131	Conventional chemotherapy alone, <i>n</i> =140	Event vs no event, OR [95% CI]	<i>p</i>
Socio-environmental factor								
Medical home visit	7 (2.6)	18 (7.8)	0.32 [0.13 - 0.77]	0.0112	2 (1.5)	5 (3.6)	0.42 [0.08 - 2.20]	0.3034
Nurse at home	92 (33.9)	73 (31.5)	1.12 [0.77 - 1.63]	0.5552	46 (35.1)	46 (32.9)	1.11 [0.67 - 1.83]	0.6949
Transportation	76 (28.0)	84 (36.2)	0.67 [0.47 - 1.00]	0.0505	33 (25.2)	43 (30.7)	0.76 [0.45 - 1.30]	0.3124

BSC: Best Supportive Care; OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval; ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

Table 2. Treatment characteristics and survival of patients with mCRC according to treatment practices

Characteristics, <i>n</i> (%)	Treated, n=271	BSC, n=232	<i>p</i>	Targeted therapy, n=131	Conventional chemotherapy alone, n=140	<i>p</i>
Targeted therapy						
Bevacizumab	89 (32.8)	-	-	89 (67.9)	-	-
Cetuximab	34 (12.6)	-	-	34 (26.0)	-	-
Panitumumab	8 (3.0)	-	-	8 (6.1)	-	-
Radiotherapy	24 (8.9)	12 (5.2)	0.11	12 (9.2)	12 (8.6)	0.86
In the 3 months following metastases diagnosis						
One reimbursement of transport	157 (57.9)	162 (69.8)	0.006	72 (55.0)	85 (60.7)	0.34
Discharge to personal home	263 (97.0)	154 (66.4)	<0.0001	128 (97.7)	135 (96.4)	0.72
Discharge to nursing home	37 (13.7)	58 (25.0)	0.0012	18 (13.7)	19 (13.6)	0.97
Hospitalization for palliative care (ICD-10 Z51.5)	82 (30.3)	56 (24.1)	0.13	50 (38.2)	32 (22.9)	0.006
Died at 6 months	30 (11.1)	129 (55.6)	<0.0001	7 (5.3)	23 (16.4)	0.0037
OS			-			-
1-year OS rate, % [95% CI]	72.7 [67.0; 77.6]	31.0 [25.2; 37.0]		75.6 [67.3; 82.1]	70.0 [61.7; 76.9]	
2-year OS rate, % [95% CI]	55.7 [49.6; 61.4]	22.8 [17.7; 28.4]		55.0 [46.0; 63.0]	56.4 [47.8; 64.2]	
3-year OS rate, % [95% CI]	41.0 [35.1; 46.7]	20.3 [15.4; 25.6]		33.6 [25.7; 41.7]	47.9 [39.4; 55.8]	

BSC: Best Supportive Care; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; OS: Overall Survival; 95% CI: 95% Confidence Interval

Appendix

Table S1. ICD-10 and ATC codes used to define comorbidities

Comorbidities	ICD-10 codes	ATC codes
Other cancer	C0; C10 to C17; C21 to C26; C3 to C6; C70 to C76; C8; C9	-
Renal failure	N17 to N19	-
Anemia	D5; D60 to D64	-
Denutrition	E40 to E46; R634	-
Antihypertensive	-	C02; C03; C07; C08; C09; C10BX03; C10BX04; C10BX06; C10BX07; C10BX09; C10BX10; C10BX11; C10BX12
Beta-blockers	-	C07; C09BX02
Diuretics	-	C02L; C03; C07B; C07C; C07D; C08G; C09BA; C09DA; C09BX01; C09DX01; C09DX03; C09XA52; C09XA54
Calcium channel blockers	-	C07FB; C08; C09BB; C09BX; C09DB; C09DX01; C09DX03; C09XA53; C09XA54; C10BX03; C10BX07; C10BX09; C10BX11
ACE inhibitors	-	C09A; C09B; C10BX04; C10BX06; C10BX07; C10BX11; C10BX12
Angiotensin II antagonists	-	C09C; C09D; C10BX10
Cardiac therapy	-	C01A; C01B; C01D
Antithrombotic agents	-	B01; C07FX02; C07FX03; C07FX04; C10BX01; C10BX02; C10BX04; C10BX05; C10BX06; C10BX08; C10BX12
Anti-diabetics	-	A10
Drugs for obstructive airway diseases	-	R03
Lipid modifying agents	-	A10BH51; C10
Proton pump inhibitors	-	A02BC; B01AC56; M01AE52
Opioids	-	N02A; N02BE51
Antidepressants	-	N06A; N06CA
Benzodiazepines	-	N05BA; N05CD; N05CF

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

4.3.4. Discussion des principaux résultats

L'étude CALBUCO est l'une des rares études décrivant, en France, dans un contexte populationnel, tout l'éventail de la prise en charge des patients âgés présentant un CCRm (médicaments anticancéreux, y compris toutes les thérapies ciblées indiquées en première ligne, ou soins de support). Les résultats apportent une nouvelle fois des données sur la prise en charge, en situation réelle de soins, des patients fréquemment exclus des essais cliniques. Malgré des données rassurantes dans la littérature et nos travaux de la partie précédente, en termes d'effectivité comme de sécurité d'emploi, plaidant en faveur du traitement des patients âgés présentant un CCRm par des médicaments anticancéreux (chimiothérapie conventionnelle et/ou thérapies ciblées), près de la moitié des patients d'au moins 65 ans n'ont reçu que des soins de support [82, 91, 96, 99]. Cette proportion était stable tout au long de la période 2009-2013 indiquant que les prescripteurs n'ont pas modifié leurs pratiques en fonction de l'évolution des connaissances. Dans notre étude, un sujet de 75 ans et plus était moins orienté vers un traitement anticancéreux mais aussi moins orienté, en cas de traitement, vers une thérapie ciblée que vers une chimiothérapie conventionnelle seule. Les patients traités par plus de 3 médicaments concomitants étaient également moins souvent orientés vers un traitement par médicaments anticancéreux, tout comme ceux avec une insuffisance rénale ou une dénutrition. Un autre facteur de risque de « non traitement » intéressant dans cette analyse était la visite à domicile d'un médecin, potentiel marqueur d'une dépendance du patient. Les facteurs associés au traitement par thérapie ciblée, en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle seule et en dehors de l'âge, étaient des facteurs plutôt liés au cancer.

En conclusion, l'âge et la présence de médicaments concomitants, et donc par extension de comorbidités, sont encore aujourd'hui des facteurs indépendamment pris en compte pour le choix d'un traitement par médicaments anticancéreux. Pourtant, les rares études cliniques et observationnelles menées sur cette population sont encourageantes quant à l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments. De plus, la survie chez les patients recevant des soins de support était nettement différente de celle des patients traités. Si une partie de la population âgée ne reçoit pas de traitement probablement en raison d'une réelle fragilité, une prescription plus optimale des médicaments anticancéreux dans la population âgée pourrait améliorer la survie. L'âge est également un facteur influençant le choix des médicaments innovants parmi les médicaments anticancéreux, les autres facteurs intervenant dans ce choix étant davantage en lien avec la maladie cancéreuse. D'après nos résultats, les thérapies ciblées permettaient de réduire la mortalité précoce mais, à plus long terme, la survie dans les deux groupes de traitement n'était pas significativement différente. Outre le risque de biais d'indication, l'absence de données sur la survie sans progression ne permet pas de conclure sur une différence d'effectivité entre thérapie ciblée et chimiothérapie conventionnelle seule. Enfin, ces résultats sont concordants avec de précédentes études, l'amélioration de la survie globale n'étant pas significative dans de nombreux travaux [27, 45, 49, 52, 147, 148].

Une limite de ces travaux est de ne pas avoir pu juger l'impact de la fragilité sur les modalités de traitement. En effet, les données de l'Assurance Maladie ne sont pas adaptées à l'application stricte d'un score comme le G8. C'est pourquoi, en parallèle de ces travaux, nous avons mis en place l'étude FUEGO grâce à l'aide financière du SIRIC-BRIO. Son l'objectif est de définir et de valider un algorithme pour identifier la fragilité chez les patients âgés atteints

de cancer adapté aux données disponibles dans les bases de données médico-administratives françaises. C'est une étude observationnelle de terrain, à recrutement prospectif et analyse transversale, en cours à l'Institut Bergonié et au CHU de Bordeaux (service d'Oncologie Médicale). Les patients hospitalisés ou vus en consultation pour la prise en charge initiale d'un cancer quels qu'en soient la localisation et le stade, capables de répondre à l'interrogatoire, âgés de 70 ans et plus et acceptant de participer sont inclus. Selon le score G8, les patients inclus seront catégorisés en patients fragiles (score $G8 \leq 14$) ou non fragiles (score $G8 > 14$). Cette mesure constituera la mesure de référence de la fragilité (« *gold standard* ») [66]. Un algorithme de fragilité sera construit en tenant compte des informations disponibles dans les bases de données médico-administratives (âge, sexe, nombre de médicaments, présence de certaines classes de médicaments, soins marqueurs de dépendance, etc.). Ses performances seront étudiées en comparaison à la mesure de référence de la fragilité.

4.4. Conclusion sur la description, l'effectivité et la sécurité d'emploi des différentes modalités de traitement chez les sujets âgés

Les patients âgés semblent encore largement exclus des traitements par médicaments anticancéreux et, en particulier, par thérapie ciblée.

Tout d'abord, les données de l'étude de terrain EPSACOM rapportent une proportion de patients traités de 62,8 %, dont 41,7 % par thérapie ciblée. Elles apportent quelques pistes sur les facteurs associés au traitement, mais le faible nombre de patients inclus ne permet pas d'affirmer nos résultats. Cependant, cette étude est importante pour mettre en évidence la place de l'évaluation oncogériatrique en pratique courante. En effet, seulement 14,1 % des patients ont été orientés vers une consultation avec un oncogériatre. De plus, 47,4 % des patients avaient 75 ans et plus mais aucun score G8 n'était rapporté dans le dossier médical bien que les recommandations officielles soient de réaliser un dépistage *via* le G8 systématiquement dans cette population et une évaluation oncogériatrique dès que le score est inférieur ou égal à 14.

Les données de la seconde étude CALBUCCO conduite sur l'EGB confirment la fréquente éviction des patients de 65 ans et plus des traitements par médicaments anticancéreux avec seulement 53,9 % de patients traités. Elle a permis d'identifier les facteurs associés au « non traitement » par médicaments anticancéreux qui correspondent à des facteurs connus de fragilité chez le sujet âgé. Ceci suggère que les patients âgés fragiles seraient correctement identifiés et orientés vers des soins de support. A l'inverse, compte-tenu de la forte proportion de patients de 65 ans et plus non traités dans l'étude, une orientation « à tort » d'une partie de ces patients vers les soins de support est probable. En effet, un patient de 75 ans avec 4 médicaments concomitant, selon le G8, ne serait pas fragile et pourrait bénéficier d'un traitement par médicaments anticancéreux. De plus, il serait sans doute important de s'intéresser à davantage de facteurs socio-environnementaux, par exemple l'environnement social, qui pourraient expliquer ce phénomène. Dans le choix des médicaments administrés, si l'âge est associé à un traitement moins intensif (sans thérapie ciblée), les facteurs liés au cancer semblent prédominer dans le choix avec notamment la présence de plusieurs sites métastatiques. Ces résultats ne sont pas surprenants puisqu'une action du traitement médicamenteux le plus intensif est attendue sur les formes les plus agressives de la maladie.

Malgré de nombreux progrès, l'oncologie gériatrique est encore trop rarement mise en œuvre dans la prise en charge des patients âgés atteints de cancer. Plus spécifiquement, des mesures doivent être prises pour favoriser l'évaluation gériatrique et l'accès des patients âgés peu ou pas fragiles aux traitements par médicaments anticancéreux.

5. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

A l'initiation de ce travail de thèse, peu de données publiées permettaient à la fois une évaluation de la population âgée traitée par médicaments anticancéreux en situation réelle de soins et de la population âgée atteinte d'un CCRm non traitée par médicaments anticancéreux. Nous avons conduit différents travaux dont les résultats permettent de mieux définir la population âgée non traitée et de mieux évaluer les médicaments anticancéreux dans la population âgée traitée. D'un point de vue méthodologique, la grande force de ces travaux est d'avoir investigué les différentes questions de recherche à travers plusieurs outils disponibles pour l'évaluation post-commercialisation des médicaments. Les principaux atouts de chacun ont ainsi pu être exploités : typologie précise des effets indésirables et de leur gravité dans les données de pharmacovigilance, données précises sur le patient, le CCRm et la conduite du traitement dans les cohortes observationnelles de terrain ou caractère réellement observationnel et populationnel des données de l'EGB.

Dans une étape préliminaire, nous avons évalué, par une revue systématique de la littérature, l'inclusion des patients âgés et/ou fragiles dans les essais cliniques évaluant les thérapies ciblées dans le CCRm. Les recommandations de l'ICH en faveur de l'inclusion d'une population représentative de la population générale atteinte d'une pathologie dans les essais cliniques datent de 1993. Pourtant, aujourd'hui, encore peu d'essais cliniques incluent les patients âgés et/ou fragiles. Si un âge avancé a le plus souvent disparu des critères d'exclusion, d'autres critères drastiques restent fréquents, en particulier en regard des comorbidités et y compris dans des essais cliniques spécifiques de la population âgée [117]. La différence entre la population évaluée dans les essais et celle atteinte de CCRm au sens large amène des questionnements sur l'applicabilité des résultats de ces essais à la future population traitée et justifie la conduite d'études en situation réelle de soins pour évaluer le rapport bénéfices/risques des thérapies ciblées dans la population âgée et/ou fragile.

Dans nos travaux, la proportion de patients âgés de 75 ans et plus était presque deux fois supérieure à celle des essais cliniques, tout comme celle des patients présentant un score ECOG-PS supérieur ou égal à 2. La population traitée en situation réelle de soins diffère donc de la population des essais cliniques, également en ce qui concerne les comorbidités. Néanmoins, l'utilisation des médicaments anticancéreux, en particulier des thérapies ciblées, dans la population âgée n'est pas optimale. En effet, dans l'étude de terrain EPSACOM comme dans l'étude CALBUCO à partir de l'EGB, un âge de 75 ans et plus était significativement associé à une prise en charge par soins de supports, et si traitement par médicaments anticancéreux, par chimiothérapie conventionnelle seule. De plus, dans l'étude de pharmacovigilance LOPEVI comme dans l'étude de terrain STROMBOLI, l'âge médian de la population traitée par thérapie ciblée était de 64 ans, différant assez peu de celui des essais cliniques. Les prescripteurs semblent donc encore couramment sélectionner les patients âgés candidats à un traitement par médicaments anticancéreux, et en particulier par thérapie ciblée, dans la pratique courante [91, 117]. La compréhension des mécanismes de prescription dans cette population est nécessaire. Enfin, le manque de recours à des évaluations oncogériatriques dans l'étude de terrain EPSACOM rappelle également le chemin restant à parcourir pour une prise en charge spécifique de la population gériatrique. En outre, un des prochains défis dans ce domaine sera de mieux définir les recommandations de traitement en fonction de la fragilité chez le sujet âgé.

L'effectivité des médicaments anticancéreux a pourtant été démontrée dans cette

population de patients âgés atteints de CCRm. En effet, dans l'étude de terrain STROMBOLI, aucune différence n'a été retrouvée en termes de survie globale comme de survie sans progression entre les patients de 75 ans et plus et les patients de moins de 75 ans. Dans l'étude CALBUCO, chez les patients âgés de 65 ans et plus, la prise en charge par médicaments anticancéreux était associée à une médiane de survie globale de presque deux ans supérieure à celle des patients recevant des soins de support, sans différence entre les groupes de traitement. Cependant, la possibilité d'un biais d'indication et l'absence d'évaluation de la survie sans progression ne permet pas de conclure à une efficacité comparable entre thérapie ciblée et chimiothérapie conventionnelle seule. De plus subsiste la question de la qualité de vie. Une survie plus longue ne peut être un facteur incitatif à lui seul, si cette survie se fait au dépend d'une morbidité accrue, en particulier dans la population âgée et/ou fragile [56, 120]. Aujourd'hui, de plus en plus d'essais cliniques évaluent secondairement la qualité de vie des patients et la plupart des résultats actuellement publiés retrouvent une qualité de vie identique entre les bras de traitement [149].

Enfin, la sécurité d'emploi des thérapies ciblées est également rassurante dans la population âgée et/ou fragile atteinte d'un CCRm. Dans l'étude LOPEVI, il n'y avait pas de différence notable d'effets indésirables graves entre les patients âgés de 75 ans et plus et ceux plus jeunes. Ces données étaient confirmées dans l'étude STROMBOLI qui ne retrouvait pas plus d'effets indésirables de grade 3/4 entre patients âgés et patients plus jeunes ainsi que patients fragiles et patients non fragiles. De plus, l'âge et la présence de comorbidités n'étaient pas associés au risque combiné de décès ou d'effet indésirable de grade 3/4. En dehors du score ECOG-PS, les facteurs associés étaient liés à la maladie métastatique, en particulier le nombre de sites métastatiques (facteur également identifié comme étant associé à un traitement par thérapie ciblée en comparaison à la chimiothérapie seule dans l'étude CALBUCO). Cependant, le score ECOG-PS ne peut être considéré comme un facteur de fragilité à lui seul. Aussi, toute la difficulté est de dissocier les notions de fragilité intrinsèque au patient liée à son état de santé globale et de fragilité « carcinologique » liée à la maladie en elle-même.

En conclusion, le rapport bénéfices/risques des thérapies ciblées semble donc positif dans la population âgée et/ou fragile atteinte de CCRm actuellement traitée. Cependant, la population traitée ne semble pas toujours correspondre à celle qui pourrait réellement bénéficier du traitement. D'autres études observationnelles gériatriques seront également nécessaires afin d'identifier quand et comment l'âge et la fragilité font basculer l'équilibre entre une survie plus longue et une meilleure qualité de vie vers des effets indésirables graves et une baisse de la qualité de vie, risquant alors de précipiter le décès, chez les patients âgés atteints d'un CCRm recevant un traitement anticancéreux.

RÉFÉRENCES

1. Chiang A, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(26):2814–23.
2. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science* 2017; 357(6346):55–60.
3. Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colorectal Adénocarcinome. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal.
4. Bray F, Jemal A, Grey N et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8):790–801.
5. Aouba A, Eb M, Rey G et al. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull. Épidémiologique Hebd.* 2011; 22:249–255.
6. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA. Cancer J. Clin.* 2017; 67(3):177–193.
7. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/sections.html
8. INCa Les cancers en France - Edition 2016. Collection Les Données, Institut national du cancer.
9. Del Rio M, Mollevi C, Vezzio-Vie N et al. Specific extracellular matrix remodeling signature of colon hepatic metastases. *PloS One* 2013; 8(9):e74599.
10. Mitry E, Rollot F, Jooste V et al. Improvement in survival of metastatic colorectal cancer: are the benefits of clinical trials reproduced in population-based studies? *Eur. J. Cancer* 2013; 49(13):2919–25.
11. Doat S, Thiébaud A, Samson S et al. Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur. J. Cancer* 2014; 50(7):1276–83.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27(8):1386–1422.
13. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2015; 14(1):1–10.
14. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide Pharmaco Clinique 2011, le Moniteur des pharmacies. 2011.
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 5-fluorouracil : RCP. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>.
16. Superfin D, Iannucci A, Davies A. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *The Oncologist* 2007; 12(9):1070–83.

17. European Medicines Agency. Xeloda : EPAR - Product Information (last updated 26/07/2016). http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Eloxatine : RCP - (dernière mise à jour 23/12/2016). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61941057&typedoc=R>.
19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Campto : RCP - (dernière mise à jour 06/02/2017). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60120812&typedoc=R>.
20. INCa Situation de la chimiothérapie des cancers - rapport 2013. Collection état des lieux & des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, 2014.
21. European Medicines Agency. Avastin : EPAR - Product Information (last updated 21/07/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
22. European Medicines Agency. Zaltrap : EPAR - Product Information (last updated 20/04/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf.
23. European Medicines Agency. Cyramza : EPAR - Product Information (last updated 31/05/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf.
24. European Medicines Agency. Erbitux : EPAR - Product Information (last updated 19/07/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
25. Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(8):3992–5.
26. European Medicines Agency. Vectibix : EPAR - Product Information (last updated 09/03/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
27. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann. Oncol.* 2011; 22(7):1535–46.
28. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(14):1408–17.
29. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(17):1757–65.
30. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(10):1626–1634.
31. Douillard J, Oliner K, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(11):1023–34.
32. Sorich M, Wiese M, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Oncol.* 2015; 26(1):13–21.

33. Piton N, Lonchamp E, Nowak F et al. Real-Life Distribution of KRAS and NRAS Mutations in Metastatic Colorectal Carcinoma from French Routine Genotyping. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015; 24(9):1416–8.
34. Bouché O, Beretta GD, Alfonso PG, Geissler M. The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 Suppl 1:S1-10.
35. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(20):2040–8.
36. Kogawa T, Doi A, Shimokawa M et al. Early skin toxicity predicts better outcomes, and early tumor shrinkage predicts better response after cetuximab treatment in advanced colorectal cancer. *Target. Oncol.* 2015; 10(1):125–133.
37. Scope A, Agero ALC, Dusza SW et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(34):5390–5396.
38. European Medicines Agency. Stivarga : EPAR - Product Information (last updated 01/09/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf.
39. Le cancer colorectal : importance d’une prise en charge partagée. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1731016/fr/le-cancer-colorectal-importance-dune-prise-en-charge-partagee.
40. Phelip J, Bouché O, Conroy T et al. « Cancer colorectal métastatique ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2016. <http://www.tncd.org/>.
41. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(23):2335–42.
42. Kabbinnavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 2008; 75(3–4):215–23.
43. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(12):2013–9.
44. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(13):1306–1315.
45. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11):1077–85.
46. Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(19):3191–8.
47. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of

- overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15):2011–9.
48. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(7):692–700.
 49. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. 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. *The Lancet* 2011; 377(9783):2103–14.
 50. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(5):663–71.
 51. Bokemeyer C, Köhne C-H, Ciardiello F et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 2015; 51(10):1243–1252.
 52. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014; 25(7):1346–55.
 53. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(15):1755–62.
 54. Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php>.
 55. INCa Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie. Collection rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, 2009.
 56. Aparicio T, Pamoukdjian F, Quero L et al. Colorectal cancer care in elderly patients: Unsolved issues. *Dig. Liver Dis.* 2016; 48(10):1112–1118.
 57. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles - Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf.
 58. Aged - MeSH - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000368>.
 59. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé - Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44__51_580.pdf.
 60. Piccirillo J, Vlahiotis A, Barrett L et al. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 67(2):124–32.
 61. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55(5):780–791.
 62. Paillaud E, Liuu E, Laurent M et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumour site and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. *Clin. Nutr.* 2014; 33(2):330–335.

63. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 2011; 183(8):E487-494.
64. Liuu E, Caillet P, Curé H et al. [Comprehensive geriatric assessment (CGA) in elderly with cancer: For whom?]. *Rev. Med. Interne* 2016; 37(7):480-488.
65. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist* 2000; 5(3):224-237.
66. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann. Oncol.* 2012; 23(8):2166-2172.
67. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49(12):1691-1699.
68. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2015; 26(2):288-300.
69. Bellera C, Soubeyran P. [How to identify frailty in older patients with cancer? Available tools]. *Cancer Radiother.* 2015; 19(6-7):382-385.
70. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56(6):M366-372.
71. International Society of Geriatric Oncology (SIOG). <http://www.siog.org/>.
72. Société francophone d'onco-gériatrie (SoFOG). <http://sofog.org/>.
73. Plan cancer 2003-2007. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>.
74. Circulaire n°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 2005/3 p. 256-265. <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>.
75. Plan cancer 2009-2013. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>.
76. Rapport d'évaluation du plan cancer 2009-2013. <http://www.sante.gouv.fr/remise-du-rapport-d-evaluation-du-plan-cancer-2009-2013.html>.
77. Plan cancer 2014-2019. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019>.
78. SIRIC BRIO - Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie. <https://siric-brio.com/presentation/>.
79. Plaquette PACan. <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/SOINS/oncogeriatrie/plaquette-pacan-2015.pdf>.
80. Papamichael D, Audisio R, Glimelius B et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann. Oncol.* 2015; 26(3):463-476.
81. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377(9779):1749-1759.

82. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann. Oncol.* 2016; 27(1):121–127.
83. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(16):3697–705.
84. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004 : Pourquoi la pharmacovigilance est-elle nécessaire?
<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/1.html>.
85. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0).
86. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf. J.* 2008; 42(5):409–419.
87. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 72(6):905–908.
88. Bégaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie, ARME-Pharmacovigilance Editions. 1998.
89. Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB et al. Drug Utilization Research: Methods and Applications. First Edition. John Wiley & Sons. 2016.
90. Bezin J, Duong M, Lassalle R et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017; 26(8):954–962.
91. Parakh S, Wong H, Rai R et al. Patterns of care and outcomes for elderly patients with metastatic colorectal cancer in Australia. *J. Geriatr. Oncol.* 2015; 6(5):387–394.
92. Kozloff M, Berlin J, Flynn P et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology* 2010; 78(5–6):329–339.
93. Shankaran V, Mummy D, Koepl L et al. Adverse events associated with bevacizumab and chemotherapy in older patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2013; 12(3):204–213.e1.
94. Tsai H, Marshall J, Weiss S et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. *Ann. Oncol.* 2013; 24(6):1574–9.
95. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK et al. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(6):608–15.
96. Jehn C, Böning L, Kröning H et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2012; 106(2):274–8.
97. Hofheinz R, Petersen V, Kindler M et al. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC Cancer* 2014; 14:761.

98. Fu A, Tsai H, Marshall J et al. Utilization of bevacizumab in US elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2014; 20(5):332–40.
99. Rouyer M, Fourrier-Réglat A, Smith D et al. Effectiveness and safety of first-line bevacizumab plus FOLFIRI in elderly patients with metastatic colorectal cancer: Results of the ETNA observational cohort. *J. Geriatr. Oncol.* 2016; 7(3):187–94.
100. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Studies in support of special populations: geriatrics E7. 1993.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
101. Surbone A, Kagawa-Singer M, Terret C, Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper. *Ann. Oncol.* 2007; 18(4):633–638.
102. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(27):2061–2067.
103. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(7):1383–1389.
104. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(22):4626–4631.
105. Townsley C, Pond G, Peloza B et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(16):3802–10.
106. Yee K, Pater J, Pho L et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(8):1618–23.
107. Jennens R, Giles G, Fox R. Increasing underrepresentation of elderly patients with advanced colorectal or non-small-cell lung cancer in chemotherapy trials. *Intern. Med. J.* 2006; 36(4):216–20.
108. Oken M, Creech R, Tormey D et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6):649–55.
109. Ward P, Hecht JR, Wang H-J et al. Physical function and quality of life in frail and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with capecitabine and bevacizumab: an exploratory analysis. *J. Geriatr. Oncol.* 2014; 5(4):368–375.
110. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Björkman N et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer* 2009; 115(20):4679–4687.
111. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 2015; 65(2):87–108.
112. Asmis T, Powell E, Karapetis C et al. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC)--results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. *Ann. Oncol.* 2011; 22(1):118–26.
113. Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: Findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer* 2009; 115(12):2617–29.

114. Price TJ, Zannino D, Wilson K et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial: An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann. Oncol.* 2012; 23(6):1531–6.
115. Rosati G, Aprile G, Cardellino GG, Avallone A. A review and assessment of currently available data of the EGFR antibodies in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J. Geriatr. Oncol.* 2016; 7(2):134–141.
116. Sclafani F, Cunningham D. Bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J. Geriatr. Oncol.* 2014; 5(1):78–88.
117. McCleary NJ, Hubbard J, Mahoney MR et al. Challenges of conducting a prospective clinical trial for older patients: Lessons learned from NCCTG N0949 (alliance). *J. Geriatr. Oncol.* 2017. doi:10.1016/j.jgo.2017.08.005.
118. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(14):2311–9.
119. Winther SB, Jørgensen TL, Pfeiffer P, Qvortrup C. Can we predict toxicity and efficacy in older patients with cancer? Older patients with colorectal cancer as an example. *ESMO Open* 2016; 1(3):e000021.
120. Lichtman SM. Clinical trial design in older adults with cancer—The need for new paradigms. *J. Geriatr. Oncol.* 2012; 3(4):368–375.
121. Seruga B, Templeton AJ, Badillo FEV et al. Under-reporting of harm in clinical trials. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5):e209-219.
122. Hurwitz H, Bekaii-Saab T, Bendell J et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin(®) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin. Oncol.* 2014; 26(6):323–32.
123. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* 2014; 9(12):e115060.
124. Handforth C, Clegg A, Young C et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann. Oncol.* 2015; 26(6):1091–1101.
125. Huisinigh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J. Geriatr. Oncol.* 2017; 8(1):8–15.
126. Biganzoli L, Lichtman S, Michel J et al. Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Eur. J. Cancer* 2015; 51(17):2491–500.
127. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2001; 10(6):483–486.
128. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. 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.* 2012; 30(28):3499–506.
129. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013; 381(9863):303–12.

130. Alatawi YM, Hansen RA. Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16(7):761–767.
131. González-Rubio F, Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B et al. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20(12):1287–1294.
132. Rouyer M, Fourier-Réglat A, Noize P et al. Efficacité et sécurité d'emploi du cétuximab en traitement de 1re ligne du cancer colorectal métastatique chez les sujets âgés : résultats de la cohorte EREBUS. *Rev. DÉpidémiologie Santé Publique* 2016; 64(Supplement 5):S271–S272.
133. Fourier-Réglat A, Smith D, Rouyer M et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target. Oncol.* 2014; 9(4):311–319.
134. Smith D, Sa-cunha A, Rouyer M et al. Outcomes according to tumor RAS and BRAF mutation status in patients treated with cetuximab in 1st-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from EREBUS cohort. *Ann. Oncol.* 2017; 28(suppl_3):P-327.
135. Grille SEGA. http://www.ars.nord-pas-de-calais-picardie.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/Sante_thematique/Personnes_agees/reseau_de_sante/Grille_SEGA.pdf.
136. Hurria A, Togawa K, Mohile S et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(25):3457–65.
137. INCa Oncodage. <http://www.e-cancer.fr/content/download/98791/1076707/file/Oncodage-080113.pdf>
138. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118(13):3377–3386.
139. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; 40(5):373–383.
140. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf
141. Köhne C-H, Cunningham D, Di Costanzo F et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann. Oncol.* 2002; 13(2):308–317.
142. Hocking C, Broadbridge V, Karapetis C et al. Equivalence of outcomes for rural and metropolitan patients with metastatic colorectal cancer in South Australia. *Med. J. Aust.* 2014; 201(8):462–6.
143. Quantin C, Benzenine E, Hägi M et al. [Evaluation of medical information systems as a mean of identification of incident cases of colorectal cancer]. *Santé Publique Vandoeuvre-Lès-Nancy Fr.* 2014; 26(1):55–63.
144. Prat M, Derumeaux H, Sailler L et al. Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2017. doi:10.1111/fcp.12326.

145. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2016; 25(7):785–789.
146. Moulis G, Germain J, Adoue D et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 32:e21-22.
147. Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017; 359:j4530.
148. Shankaran V, Mummy D, Koepl L et al. Survival and lifetime costs associated with first-line bevacizumab use in older patients with metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2014; 19(8):892–899.
149. Schuurhuizen CSEW, Braamse AMJ, Konings IRHM et al. Does severe toxicity affect global quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during palliative systemic treatment? A systematic review. *Ann. Oncol.* 2017; 28(3):478–486.

ANNEXES

Annexe 1. Classification des recommandations selon l'ESMO (Adapté de Van cutsem *et al.* 2016) [12]

Classification des recommandations selon l'ESMO		Niveau de preuve des recommandations selon l'ESMO		
A	Preuves robustes de l'efficacité avec un avantage clinique substantiel	I	Preuves issues d'au moins un grand essai randomisé, avec bonne qualité méthodologique (faible potentiel de biais) ou de méta-analyses d'essais randomisés bien menés sans hétérogénéité	Fortement recommandé
B	Preuves fortes ou modérées de l'efficacité, mais avec un avantage clinique limité	II	Preuves issues de petits essais randomisés ou de grands essais randomisés avec suspicion de biais (faible qualité méthodologique) ou de méta-analyses de ces essais ou d'essais avec une hétérogénéité démontrée	Généralement recommandé
C	Preuves insuffisantes d'efficacité ou de bénéfice ne compensant pas le risque des inconvénients (effets indésirables, coûts, ...)	III	Études prospectives de cohorte	Optionnel
D	Preuves modérées contre l'efficacité ou pour les résultats défavorables	IV	Études de cohorte rétrospective de type cas-témoins	Généralement non recommandé
E	Preuves solides contre l'efficacité ou pour les résultats défavorables	V	Études sans groupe de contrôle, rapports de cas, avis d'experts	Jamais recommandé

Annexe 2. Publications et communications en rapport avec la thèse

Publications

1. **Gouverneur A**, Salvo F, Berdaï D, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. 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* 2017 Aug 22. doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.001
2. **Gouverneur A**, Claraz P, Rousset M, Arnaud M, Fourrier-Réglat A, Pariente A, Aparicio T, Miremont-Salamé G, Noize P. Comparative safety of targeted therapies for metastatic colorectal cancer between elderly and younger patients: a study using the international pharmacovigilance database. *Target Oncol* 2017 Oct 11. doi: 10.1007/s11523-017-0529-y.
3. **Gouverneur A**, Coutureau J, Jové J, Rouyer M, Grelaud A, Duc S, Gérard S, Smith D, Ravaud A, Droz C, Bernard M-A, Lassalle R, Fourrier-Réglat A, Noize P; on behalf the ETNA study group and the EREBUS study group. Patterns of use, safety and effectiveness of targeted therapies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer according to age and frailty: the STROMBOLI study. *Soumis à European Journal of Cancer (2ème soumission)*.
4. **Gouverneur A**, Rouyer M, Grelaud A, Robinson P, Colombani F, Terrebonne E, Smith D, Fourrier-Réglat A, Noize P. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? A study in a French teaching hospital. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31: 104-9.
5. **Gouverneur A**, Dolatkhani D, Rouyer M, Grelaud-Boussinot A, Francis F, Gilleron V, Fourrier-Réglat A, Noize P. Agreement between hospital diagnosis codes and medical records to identify metastatic colorectal cancer and comorbidities in elderly patients. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017; 65: 321-5.
6. **Gouverneur A**, Jové J, Fourrier-Réglat A, Bezin J, Noize P. Treatment modalities and survival in elderly patients after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice: a French population based-study. *En cours de relecture par les coauteurs*

Communications orales

Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Colombani F, Terrebonne E, Smith D, Fourrier-Réglat A, Noize P. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? *International Society for Pharmacoepidemiology Mid-Year Meeting, Bordeaux (France), 12-14 April 2015*.

Communications affichées

Gouverneur A, Claraz P, Rousset M, Arnaud M, Fourrier-Réglat A, Pariente A, Aparicio T, Miremont-Salamé G, Noize P. Comparative safety of targeted therapies for mCRC treatment between elderly and non-elderly adults: a study using VigiBase. *Drug Safety* 2017; 40: 76. 21th *International of Pharmacovigilance (ISOP), Liverpool (United Kingdom)*,

15-18 October 2017.

Gouverneur A, Dolatkhani D, Rouyer M, Grelaud-Boussinot A, Francis F, Gilleron V, Fourrier-Réglat A, Noize P. Agreement between hospital diagnosis codes and medical records to identify metastatic colorectal cancer and comorbidities in elderly patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25 (Suppl. S3): 270. *32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.*

Gouverneur A, Salvo F, Berdaï D, Fourrier-Réglat A, Noize P. Inclusion of elderly patients in randomized controlled trials on targeted agents in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25 (Suppl. S3): 881. *32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.* Poster commenté, prix du Spotlight Poster.

Gouverneur A, Coutureau J, Rouyer M, Smith D, François E, Monnereau A, Balestra A, Jové J, Lassalle R, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. Effectiveness and safety of cetuximab in first-line therapy of metastatic colorectal cancer according to frailty in the EREBUS study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25 (Suppl. S3): 894. *32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.*

Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Colombani F, Terrebonne E, Smith D, Fourrier-Réglat A, Noize P. Comment sont pris en charge les sujets âgés après un diagnostic de cancer colorectal métastatique en pratique courante ? *11^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Sud-Ouest (GSO), Bordeaux (France), 5-6 novembre 2015.*

Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Colombani F, Terrebonne E, Smith D, Fourrier-Réglat A, Noize P. Évaluation de la prise en charge médicamenteuse des sujets âgés présentant un cancer colorectal métastatique : étude pilote observationnelle au CHU de Bordeaux, France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2015; 63: S76. *9^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN), Montpellier (France), 20-22 mai 2015.*

Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Colombani F, Terrebonne E, Smith D, Fourrier-Réglat A, Noize P. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29 (Suppl. 1): 71. *19^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Caen (France), 21-23 avril 2015.*

Annexe 3. Autres publications et communications sur le thème du cancer, de la pharmacovigilance, des revues systématiques et méta-analyses

Publications

Rousset M, **Gouverneur A**, Arnaud M, Claraz P, Fourier-Réglat A, Pariente A, Miremont-Salamé G, Molimard M. Safety of BRAF and MEK Inhibitors for Treatment of Metastatic melanoma: Analysis of the WHO Database of Adverse Event. *Drug Safety* 2017; 40: 85. *En cours d'écriture*.

Gouverneur A, Arnaud M, Cucherat M, Berdaï D, De Boissieu P, Fourier-Réglat A, Pariente A, Noize P, Salvo F. Efficacy of targeted therapies in metastatic colorectal cancer treated with: systematic review and meta-analysis. *En cours de relecture par les coauteurs*.

Faillie J.-L, Ferrer P, **Gouverneur A**, Driot D, Berkemeyer S, Vidal X, Rottenkolber M, Schmiedl S, Sabaté M, Ballarín E, Ibáñez L. A new risk of bias checklist applicable to randomized trials, observational studies, and systematic reviews was developed and validated to be used for systematic reviews focusing on drug adverse events. *J Clin Epidemiol* 2017; 86: 168-75.

Bosco-Lévy P, de Boissieu P, **Gouverneur A**, Noize P, Molimard M, Fourier-Réglat A, Bezin J. National trends in use and costs of oral anticancer drugs in France: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 1-9.

Géniaux H, Assaf D, Miremont-Salamé G, Raspaud B, **Gouverneur A**, Robinson P, Pariente A, Salvo F. Performance of the Standardised MedDRA(®) Queries for Case Retrieval in the French Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf* 2014; 37: 537-42.

Communications orales

Gouverneur A, Arnaud M, Berdaï B, DeBoissieu P, Fourier-Réglat A, Noize P, Salvo F. Efficacy of targeted therapies in metastatic colorectal cancer: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31 (Suppl. 1): 8. *21^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Rouen (France), 19-21 avril 2017*.

Géniaux H, Assaf D, Miremont-Salamé G, Raspaud B, **Gouverneur A**, Robinson P, Pariente A, Salvo F. Performance of the Standardised MedDRA Queries. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28 (Suppl. 1): 23. *18^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Poitiers (France), 22-24 avril 2014*.

Communications affichées

Rousset M, **Gouverneur A**, Arnaud M, Claraz P, Fourier-Réglat A, Pariente A, Miremont-Salamé G, Molimard M. Safety of BRAF and MEK Inhibitors for Treatment of Metastatic melanoma: Analysis of the WHO Database of Adverse Event. *Drug Safety* 2017; 40: 85. *21th International of Pharmacovigilance (ISOP), Liverpool (United Kingdom), 15-18 October 2017*.

Perino J, **Gouverneur A**, Laroche ML, Perault-Pochat MC, Allouchery M, Géniaux H,

Miremont-Salamé G, Pariente A. Serious drug adverse reactions: A retrospective and descriptive study from the French regions of Bordeaux, Limoges, and Poitiers. *Drug Safety* 2017; 40: 77. *21th International of Pharmacovigilance (ISOP), Liverpool (United Kingdom), 15-18 October 2017.*

Gouverneur A, Arnaud M, Berdaï B, DeBoissieu P, Fourrier-Réglat A, Noize P, Salvo F. Efficacy of targeted therapies in metastatic colorectal cancer: meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2017; 26 (Suppl. S2): 602. *33rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Montréal (Canada), 26-30 August 2017.*

Faillie J.-L, Ferrer P, **Gouverneur A**, Driot D, Berkemeyer S, Vidal X, Rottenkolber M, Schmiedl S, Sabaté M, Ballarín E, Ibáñez L. Development and Validity of a Checklist Assessing the Risk of Bias of Randomized Trials, Observational Studies and Systematic Reviews Analyzing Drug Adverse Events. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31 (Suppl. 1): 48. *21^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Rouen (France), 19-21 avril 2017. Poster commenté.*

Faillie J.-L, Ferrer P, **Gouverneur A**, Driot D, Berkemeyer S, Vidal X, Rottenkolber M, Schmiedl S, Sabaté M, Ballarín E, Ibáñez L. Development and Validity of a Checklist Assessing the Risk of Bias of Randomized Trials, Observational Studies and Systematic Reviews Analyzing Drug Adverse Events. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25 (Suppl. S3): 237. *32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.*

Rouyer M, Grelaud A, Noize P, Droz-Perroteau C, Lassalle R, Jové J, Bernard MA, **Gouverneur A**, Bosco-Levy P, Bezin J, Smith D, Ravaud A, Moore N, Fourrier-Réglat A. Oncopharmaco-épidémiologie : à propos de 10 ans d'expérience d'une plateforme de recherche bordelaise. *11^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Sud-Ouest (GSO), Bordeaux (France), 5-6 novembre 2015.*

Noize P, Rouyer M, Grelaud A, Droz C, Lassalle R, Jové J, Bernard MA, **Gouverneur A**, Bosco-Levy P, Bezin J, Smith D, Ravaud A, Moore N, Fourrier-Réglat A. Oncopharmacoepidemiology: 10-year experience of a French research platform. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015; 24 (Suppl. S1): 132. *31st International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Boston (USA), 22-26 August 2016.*

Rouyer M, Grelaud A, Noize P, Droz C, Lassalle R, Jové J, Bernard MA, **Gouverneur A**, Bosco-Lévy P, Bezin J, Smith D, Ravaud A, Moore N, Fourrier-Réglat A. Oncopharmaco-épidémiologie : à propos de 10 ans d'expérience d'une plate-forme de recherche française. *7^{ème} Colloque de pharmaco-épidémiologie PEP ADELFCFCROs, Paris (France), 11 juin 2015.*

Annexe 4. Formulaire de contact des auteurs, étude GALERAS



Pharmacologie Médicale



Service de Pharmacologie Médicale

CHU de Bordeaux - Université de Bordeaux

Inserm U1219 (Equipe Pharmaco-épidémiologie) - Inserm CIC1401

REFERENCE:

Your Name(s) (for the acknowledgment section):

Table 1. Age of study population

Study population
Median age
Min - max

Table 2. Number of elderly patients

Study population	Arms	
	Anticancer medications arm A	Anticancer medications arm B
≥ 65 years, <i>n</i> (%)		
≥ 75 years, <i>n</i> (%)		

Annexe 5. Questionnaire d'extraction pour la revue systématique, étude GALERAS

<u>Revue systématique</u>	
<u>I. Identification de l'essai</u>	
Numéro d'identifiant	
Titre de la publication	
Acronyme	
Auteurs (3 premiers)	
Journal	
Date de publication	
N° clinicaltrials.gov	
N° isrctn.com	
Site internet de l'essai	
Phase	
Commentaire(s)	
<u>II. Caractéristiques de l'essai</u>	
Abstract(s) / analyse(s) ancillaire(s)	
Titre 1	
Auteurs 1	
Objectif 1	
Type de publication	
Titre 2	
Auteurs 2	
Objectif 2	
Type de publication	

Titre 3	
Auteurs 3	
Objectifs 3	
Type de publication 3	▼
Titre 4	
Auteurs 4	
Objectif 4	
Type de publication 4	▼
Titre 5	
Auteurs 5	
Objectif 5	
Type de publication 5	▼
Titre 6	
Auteurs 6	
Objectif 6	
Type de publication 6	▼
Titre 7	
Auteurs 7	
Objectif 7	
Type de publication 7	▼
Titre 8	
Auteurs 8	
Objectif 8	
Type de publication 8	▼

III. Méthode

Maladie primitive inclusion

Preuve histologique ou cytologique

Première occurrence

Type de tumeur

Stade

☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
☐ A ☐ B ☐ C
☐ Avancé ☐ Métastatique

Autre, préciser

Opérable

Commentaire(s)

Maladie métastatique inclusion

Type de métastases

☐ Indifférent ☐ Pulmonaires
☐ Hépatiques ☐ Cérébrales
☐ Péritonéales

Autre, préciser

Autre, préciser

Examen des métastases

Opérable

Commentaire(s)

Autres données sur le cancer inclusion

Expression EGFR

Maladie évaluable

Commentaire(s)

Recherche du statut KRAS

Si oui, préciser

Recherche du statut NRAS

Si oui, préciser

Recherche du statut BRAF

Si oui, préciser

Commentaire(s)

Maladie primitive exclusion

Preuve histologique ou cytologique

Première occurrence

Type de tumeur

Stade

☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
☐ A ☐ B ☐ C
☐ Avancé ☐ Métastatique

Autre, préciser

Opérable

Commentaire(s)

Maladie métastatique exclusion

Type de métastases

☐ Indifférent ☐ Pulmonaires
☐ Hépatiques ☐ Cérébrales
☐ Péritonéales

Autre, préciser

Autre, préciser

Examen des métastases

Opérable

Commentaire(s)

Autres données sur le cancer exclusion

Expression EGFR

Maladie évaluable

Commentaire(s)

Recherche du statut KRAS

Si oui, préciser

Recherche du statut NRAS

Si oui, préciser

Recherche du statut BRAF

Si oui, préciser

Commentaire(s)

Autres données relatives au patient inclusion	Autres données relatives au patient exclusion
Limites d'âge Limite inférieure ☐ Pas de limite inférieure Limite supérieure ☐ Pas de limite supérieure ECOG ☐ < 2 ☐ ≥ 2 ☐ Indifférent ☐ ≤ 2 ☐ > 2 Autre, préciser Indice de Karnofsky ☐ Non requis Espérance de vie ☐ Indifférent Précédente inclusion dans un essai clinique Commentaire(s)	Limites d'âge Limite inférieure ☐ Pas de limite inférieure Limite supérieure ☐ Pas de limite supérieure ECOG ☐ < 2 ☐ ≥ 2 ☐ Indifférent ☐ ≤ 2 ☐ < 2 Autre, préciser Indice de Karnofsky ☐ Non requis Espérance de vie ☐ Indifférent Précédente inclusion dans un essai clinique Commentaire(s)
Chirurgie inclusion Traitement chirurgical antérieur Stade local Stade métastatique Commentaire(s)	Chirurgie exclusion Traitement chirurgical antérieur Stade local Stade métastatique Commentaire(s)
Radiothérapie inclusion Radiothérapie antérieure Stade local Stade métastatique Commentaire(s)	Radiothérapie exclusion Radiothérapie antérieure Stade local Stade métastatique Commentaire(s)

Médicaments anticancéreux inclusion	Médicaments anticancéreux exclusion
Médicaments anticancéreux antérieurs ▼ 	Médicaments anticancéreux antérieurs ▼
Au stade local ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab	Au stade local ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab
Autre, préciser	Autre, préciser
Nom du protocole	Nom du protocole
Commentaire(s)	Commentaire(s)
Au stade métastatique ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab	Au stade métastatique ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab
Autre, préciser	Autre, préciser
Nom du protocole	Nom du protocole
Commentaire(s)	Commentaire(s)
Stade indifférent ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab	Stade indifférent ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab
Autre, préciser	Autre, préciser
Nom du protocole	Nom du protocole
Commentaire(s)	Commentaire(s)
Contre-indication ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab	Contre-indication ▼ ☐ Bévacizumab ☐ Aflibercept ☐ 5FU ☐ Oxaliplatine ☐ Cétuximab ☐ Régorafénib ☐ Capécitabine ☐ Irinotécan ☐ Panitumumab
Autre, préciser	Autre, préciser
Nom du protocole	Nom du protocole
Commentaire(s)	Commentaire(s)

Hématologie inclusion Hémoglobine g/dL mmol/L ☐ Adéquate Leucocytes G/L /mm3 ☐ Adéquate PNN G/L /mm3 ☐ Adéquate Plaquettes G/L /mm3 ☐ Adéquate Autre, préciser Autre, préciser Commentaire(s)	Hématologie exclusion Hémoglobine g/dL mmol/L ☐ Adéquate Leucocytes G/L /mm3 ☐ Adéquate PNN G/L /mm3 ☐ Adéquate Plaquettes G/L /mm3 ☐ Adéquate Autre, préciser Autre, préciser Commentaire(s)
Bilan hépatique inclusion ASAT U/L x N ☐ Adéquate ALAT U/L x N ☐ Adéquate GGT U/L x N ☐ Adéquate PAL U/L x N ☐ Adéquate Bilirubine totale µmol/L x N ☐ Adéquate Autre, préciser Autre, préciser Commentaire(s)	Bilan hépatique exclusion ASAT U/L x N ☐ Adéquate ALAT U/L x N ☐ Adéquate GGT U/L x N ☐ Adéquate PAL U/L x N ☐ Adéquate Bilirubine totale µmol/L x N ☐ Adéquate Autre, préciser Autre, préciser Commentaire(s)
Bilan rénal inclusion Créatinine µmol/L x N ☐ Adéquate Clairance mL/min x N ☐ Adéquate Protéine urinaire g/24h x N ☐ Adéquate Autre, préciser Autre, préciser Commentaire(s)	Bilan rénal exclusion Créatinine µmol/L x N ☐ Adéquate Clairance mL/min x N ☐ Adéquate Protéine urinaire g/24h x N ☐ Adéquate Autre, préciser Autre, préciser Commentaire(s)
Autre, préciser inclusion 1. 2. 3. 4. 5. 6. Commentaire(s)	Autre, préciser exclusion 1. 2. 3. 4. 5. 6. Commentaire(s)

Design	
Nombre initial de bras Nombre amendé Insu Nombre de centre(s) Ligne de traitement ☐ 1ère ☐ 2ème ☐ 3ème Autre Stratification de la randomisation ☐ ECOG Préciser ☐ Age Préciser Autre Objectif primaire ☐ Time to progression ☐ Response rate ☐ Overall survival ☐ Progression free survival	Dates d'inclusion Date de début Autre date 1 Cause Autre date 2 Cause Date de fin Amendement protocole Si oui, préciser type Objectifs secondaires ☐ Time to progression ☐ Response rate ☐ Overall survival ☐ Progression free survival ☐ Duration of response ☐ Qualité de vie ☐ Disease controle rate ☐ Safety
Commentaire(s)	
Autre, préciser	
Autre, préciser	
Traitement	
Bras 1 ☐ Bévacizumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Aflibercept ☐ Régorafénib ☐ 5FU ☐ Capécitabine ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Best supportive care Autre, préciser Nom du protocole Type	Bras 2 ☐ Bévacizumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Aflibercept ☐ Régorafénib ☐ 5FU ☐ Capécitabine ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Best supportive care Autre, préciser Nom du protocole Type
Bras 3 ☐ Bévacizumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Aflibercept ☐ Régorafénib ☐ 5FU ☐ Capécitabine ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Best supportive care Autre, préciser Nom du protocole Type	Bras 4 ☐ Bévacizumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Aflibercept ☐ Régorafénib ☐ 5FU ☐ Capécitabine ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Best supportive care Autre, préciser Nom du protocole Type
Commentaire(s)	

IV. Caractéristiques de la population

4.1. Population générale

Population incluse

Nombre total de patients Nombre bras 1 Nombre bras 2
Nombre bras 3 Nombre bras 4

Age

Moyen ans IC inférieur ans IC supérieur ans
Médian ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Quartiles

Minimum ans Q25 % ans Q75 % ans Maximum ans

Classes

< 50 ans % < 60 ans % 60-64 ans % 65-69 ans % 70-74 ans %
75-79 ans % 80-84 ans % 85-89 ans % 65-74 ans % 75-84 ans %
≥ 70 ans % ≥ 75 ans % ≥ 80 ans % ≥ 85 ans % ≥ 90 ans %
Manquant % Autre, préciser Autre, préciser
Commentaire(s)

Sexe

Hommes % Femmes % Commentaire(s)

Localisation de la tumeur primitive

Colon % Rectum % Commentaire(s)

ECOG

0 % 1 % Autre, préciser Autre, préciser
2 % ≥ 1 % Autre, préciser Autre, préciser

Karnofsky

Préciser Préciser Préciser Préciser

Métastases

Synchrones % Métachrones %
Hépatiques % Pulmonaires % Ganglionnaires % Péritonéales %
Autre, préciser Autre, préciser Autre, préciser

Nombre de métastases

1 % > 1 % ≤ 2 % > 2 % Commentaire(s)

Comorbidités

Comorbidité 1 Comorbidité 2 Comorbidité 3
Comorbidité 4 Comorbidité 5 Comorbidité 6
Comorbidité 7 Comorbidité 8 Comorbidité 9
Commentaire(s)

4.2. Bras 1

Nombre de patients inclus

Age

Moyen ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Médian ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Quartiles

Minimum ans Q25 % ans Q75 % ans Maximum ans

Classes

< 50 ans % < 60 ans % 60-64 ans % 65-69 ans % 70-74 ans %

75-79 ans % 80-84 ans % 85-89 ans % 65-74 ans % 75-84 ans %

≥ 70 ans % ≥ 75 ans % ≥ 80 ans % ≥ 85 ans % ≥ 90 ans %

Manquant % Autre, préciser Autre, préciser

Commentaire(s)

Sexe

Hommes % Femmes % Commentaire(s)

Localisation de la tumeur primitive

Colon % Rectum % Commentaire(s)

ECOG

0 % 1 % Autre, préciser Autre, préciser

2 % ≥ 1 % Autre, préciser Autre, préciser

Karnofsky

Préciser Préciser Préciser Préciser

Métastases

Synchrones % Métachrones %

Hépatiques % Pulmonaires % Ganglionnaires % Péritonéales %

Autre, préciser Autre, préciser Autre, préciser

Nombre de métastases

1 % > 1 % ≤ 2 % > 2 % Commentaire(s)

Comorbidités

Comorbidité 1 Comorbidité 2 Comorbidité 3

Comorbidité 4 Comorbidité 5 Comorbidité 6

Comorbidité 7 Comorbidité 8 Comorbidité 9

Commentaire(s)

4.3. Bras 2

Nombre patients inclus

Age

Moyen ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Médian ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Quartiles

Minimum ans Q25 % ans Q75 % ans Maximum ans

Classes

< 50 ans % < 60 ans % 60-64 ans % 65-69 ans % 70-74 ans %

75-79 ans % 80-84 ans % 85-89 ans % 65-74 ans % 75-84 ans %

≥ 70 ans % ≥ 75 ans % ≥ 80 ans % ≥ 85 ans % ≥ 90 ans %

Manquant % Autre, préciser Autre, préciser

Commentaire(s)

Sexe

Hommes % Femmes % Commentaire(s)

Localisation de la tumeur primitive

Colon % Rectum % Commentaire(s)

ECOG

0 % 1 % Autre, préciser Autre, préciser

2 % ≥ 1 % Autre, préciser Autre, préciser

Karnofsky

Préciser Préciser Préciser Préciser

Métastases

Synchrones % Métachrones %

Hépatiques % Pulmonaires % Ganglionnaires % Péritonéales %

Autre, préciser Autre, préciser Autre, préciser

Nombre de métastases

1 % > 1 % ≤ 2 % > 2 % Commentaire(s)

Comorbidités

Comorbidité 1 Comorbidité 2 Comorbidité 3

Comorbidité 4 Comorbidité 5 Comorbidité 6

Comorbidité 7 Comorbidité 8 Comorbidité 9

Commentaire(s)

4.4. Bras 3

Nombre de patients inclus

Age

Moyen ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Médian ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Quartiles

Minimum ans Q25 % ans Q75 % ans Maximum ans

Classes

< 50 ans % < 60 ans % 60-64 ans % 65-69 ans % 70-74 ans %

75-79 ans % 80-84 ans % 85-89 ans % 65-74 ans % 75-84 ans %

≥ 70 ans % ≥ 75 ans % ≥ 80 ans % ≥ 85 ans % ≥ 90 ans %

Manquant % Autre, préciser Autre, préciser

Commentaire(s)

Sexe

Hommes % Femmes % Commentaire(s)

Localisation de la tumeur primitive

Colon % Rectum % Commentaire(s)

ECOG

0 % 1 % Autre, préciser Autre, préciser

2 % ≥ 1 % Autre, préciser Autre, préciser

Karnofsky

Préciser Préciser Préciser Préciser

Métastases

Synchrones % Métachrones %

Hépatiques % Pulmonaires % Ganglionnaires % Péritonéales %

Autre, préciser Autre, préciser Autre, préciser

Nombre de métastases

1 % > 1 % ≤ 2 % > 2 % Commentaire(s)

Comorbidités

Comorbidité 1 Comorbidité 2 Comorbidité 3

Comorbidité 4 Comorbidité 5 Comorbidité 6

Comorbidité 7 Comorbidité 8 Comorbidité 9

Commentaire(s)

4.5. Bras 4

Nombre de patients inclus

Age

Moyen ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Médian ans IC inférieur ans IC supérieur ans

Quartiles

Minimum ans Q25 % ans Q75 % ans Maximum ans

Classes

< 50 ans % < 60 ans % 60-64 ans % 65-69 ans % 70-74 ans %

75-79 ans % 80-84 ans % 85-89 ans % 65-74 ans % 75-84 ans %

≥ 70 ans % ≥ 75 ans % ≥ 80 ans % ≥ 85 ans % ≥ 90 ans %

Manquant % Autre, préciser Autre, préciser

Commentaire(s)

Sexe

Hommes % Femmes % Commentaire(s)

Localisation de la tumeur primitive

Colon % Rectum % Commentaire(s)

ECOG

0 % 1 % Autre, préciser Autre, préciser

2 % ≥ 1 % Autre, préciser Autre, préciser

Karnofsky

Préciser Préciser Préciser Préciser

Métastases

Synchrones % Métachrones %

Hépatiques % Pulmonaires % Ganglionnaires % Péritonéales %

Autre, préciser Autre, préciser Autre, préciser

Nombre de métastases

1 % > 1 % ≤ 2 % > 2 % Commentaire(s)

Comorbidités

Comorbidité 1 Comorbidité 2 Comorbidité 3

Comorbidité 4 Comorbidité 5 Comorbidité 6

Comorbidité 7 Comorbidité 8 Comorbidité 9

Commentaire(s)

Annexe 6. Correspondance entre l'*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) et le Karnofsky

ECOG-PS		Karnofsky	
0	Activité normale, capable de poursuivre les activités précédant l'affection sans restriction.	100	Normal ; aucune plainte, aucun signe de maladie.
		90	En mesure de poursuivre une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie.
1	Restreint pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage.	80	Activité normale, avec un effort ; quelques signes ou symptômes de maladie.
		70	Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active.
2	Patient ambulatoire, capable de se déplacer seul et de s'occuper de lui-même mais incapable de produire un travail léger. Alité moins de 50 % de la journée.	60	Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiels.
		50	Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents.
3	Capable de prendre soin de lui-même uniquement. Alité ou confiné au fauteuil près de 50 % de la journée.	40	Invalide ; nécessité de soins et d'assistance spécifiques.
		30	Complètement invalide ; indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès.
4	Totalement dépendant, incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou confiné au fauteuil toute la journée.	20	Très malade ; hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire.
		10	Moribond ; issue fatale proche.
5	Décès.	0	Décédé.

Adapté de Oken *et al.* [108]

Annexe 7. Protocole Prospero, étude GALERAS

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Systematic review of the inclusion of elderly patients in phase II, II/III and III clinical trials evaluating targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer

Amandine Gouverneur, Pernelle Noize, Francesco Salvo

Citation

Amandine Gouverneur, Pernelle Noize, Francesco Salvo. Systematic review of the inclusion of elderly patients in phase II, II/III and III clinical trials evaluating targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. PROSPERO 2015 CRD42015016163 Available from:

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015016163

Review question

How are elderly patients represented in phase II, II/III and III randomised controlled trials evaluating efficacy and/or safety of targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer?

Searches

MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials and ISI Web of Science will be searched.

((("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) OR ("colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colonic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR ("colon"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colon cancer"[All Fields])) AND ((("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastasis"[All Fields]) OR (advanced[All Fields] AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) OR ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields])) AND ((("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields] OR (rhuMab[All Fields] AND ("vascular endothelial growth factor a"[MeSH Terms] OR "vascular endothelial growth factor a"[All Fields] OR "vegfr"[All Fields])) OR ("cetuximab"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[All Fields] OR "imc c225"[All Fields]) OR ("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields] OR ABX-EGF[All Fields]) OR ("regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[All Fields] OR "bay 73 4506"[All Fields]) OR ("afibercept"[Supplementary Concept] OR "afibercept"[All Fields] OR "ave 0005"[All Fields] OR "vegfr trap"[All Fields])) AND ((("Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "Randomised Controlled trials"[All Fields] OR "Randomized Controlled trials"[All Fields]) AND Phase[All Fields] AND (II[All Fields] OR III[All Fields]))

Types of study to be included

Inclusion: phase II, II/III or III randomised controlled trials, which evaluated targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. Exclusion: observational studies, phase I, I/II or IV clinical trials, non randomised controlled trials, clinical trials evaluating targeted therapies in non metastatic colorectal cancer and clinical trials evaluating other drugs than the targeted therapy of interest in metastatic colorectal cancer.

Condition or domain being studied

Metastatic colorectal cancer

Participants/population

Inclusion: all population included in randomised controlled trials

Intervention(s), exposure(s)

Targeted therapy with a marketing authorisation for the treatment of metastatic colorectal cancer at the time of the review beginning (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib and afibercept).

Comparator(s)/control

All comparators

Context

Primary outcome(s)

Proportion of elderly patients included in randomised controlled trials and its evolution over the time

Secondary outcome(s)

Impact of exclusion criteria (e.g. comorbidities) on the proportion of elderly patients included in randomised controlled trials

Data extraction (selection and coding)

Two independent authors will select the potentially eligible studies applying inclusion and exclusion criteria to the title and/or the abstract of each publication. Conflicts will be solved through discussion.

A standardised form will be used to extract data from the included studies. Extracted information will include:

- registration number for clinicaltrials.gov and/or isrctn.com,
- study acronym,
- inclusion and exclusion criteria for eligibility in the clinical trial,
- any parameter related to the age distribution in the clinical trial population,
- sex,
- primary tumour localisation,
- metastases type,
- ECOG performance status,
- KRAS/BRAF search,
- treatment line,
- targeted therapy under investigation
- anticancer drug(s) used as comparators,
- number of patients per arm,
- surgery and/or radiotherapy.

Missing data will be searched for in clinicaltrials.gov and/or isrctn.com or asked to the principal author(s).

Risk of bias (quality) assessment

Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias will be used

Strategy for data synthesis

Aggregated data from each included randomised controlled trial will be used to calculate the proportion of elderly patients. Semi-quantitative analysis will be performed.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup analyses will be performed according to the clinical trial phase (II, II/III or III), targeted therapy, and treatment line (first, second and other). Post-hoc analyses could be performed.

Contact details for further information

Miss Gouverneur

amandine.gouverneur@etu.u-bordeaux.fr

Organisational affiliation of the review

CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, Inserm U657, Inserm CIC 1401

Review team members and their organisational affiliations

Miss Amandine Gouverneur. CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, Inserm U657, Inserm CIC 1401 Dr Pernelle Noize. CHU de Bordeaux, Inserm U657, Inserm CIC 1401 Dr Francesco Salvo. CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, Inserm U657

Anticipated or actual start date

15 January 2015

Anticipated completion date

26 June 2015

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

During the last 36 months, Pernelle Noize participated the scientific coordination of observational studies for which Inserm CIC 1401 received grants from Pfizer, Merck-Serono and Novartis Pharma. The other authors declare that they have no known conflicts of interest.

Language

English

Country

France

Stage of review

Completed and published

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Aged; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Clinical Trials as Topic; Colorectal Neoplasms; Humans

Date of registration in PROSPERO

22 January 2015

Date of publication of this version

01 September 2017

Revision note for this version

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

The review is completed and we updated the link to the publication.

Versions

01 September 2017

22 January 2015

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

PROSPERO This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Annexe 8. Autorisation de la CNIL, étude STROMBOLI



Le Vice-Président délégué

Monsieur Nicholas MOORE
DIRECTEUR
UNIVERSITE DE BORDEAUX
146 RUE LEO SAIGNAT
CASE 36
33076 - BORDEAUX CEDEX

Paris, le 14 AVR. 2016

N/Réf. : MMS/CWR/AR163551

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2016-149 autorisant l'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur des sujets âgés atteints d'un cancer colorectal métastatique et traités par cétuximab et bévaccizumab, intitulée « STROMBOLI » (Demande d'autorisation n° 915767)

Monsieur le Directeur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

UNE ÉTUDE PORTANT SUR DES SUJETS ÂGÉS ATTEINTS D'UN CANCER
COLORECTAL MÉTASTATIQUE ET TRAITÉS PAR CÉTUXIMAB ET BÉVACCIZUMAB,
INTITULÉE « STROMBOLI »

Cette étude observationnelle et rétrospective, qui a reçu un avis favorable du CCTIRS, a vocation à inclure 800 patients majeurs, pendant une période de 5 mois.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

L'objectif du présent projet est la réutilisation de données issues de deux cohortes observationnelles françaises : ETNA et EREBUS, autorisées par la Commission respectivement sous les numéros 906234 et 909177.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

Je prends acte de ce que :

- l'identifiant patient sera composé du code de la cohorte dans laquelle le participant a été inclus et d'un numéro d'inclusion. La correspondance entre cet identifiant et le code patient des cohortes ETNA et EREBUS sera uniquement conservée par l'équipe chargée initialement de la cohorte concernée,
- le jour de naissance ne sera pas recueilli,
- les données nécessaires à l'étude seront extraites des bases des cohortes ETNA et EREBUS, puis transmises pour saisie dans une base de données dédiée. La transmission des données et notamment des cahiers d'observation doit s'opérer dans des conditions de sécurité et de confidentialité conformes à l'état de l'art,
- le statut vital et la cause de décès seront renseignés à partir des informations recueillies par l'investigateur, aucune interrogation de bases de données externes n'est prévue.

Dès lors que les données ont été initialement recueillies pour un autre objet que le traitement envisagé, et que les personnes répondant aux critères de recrutement de l'étude seraient décédées ou perdues de vue, une dérogation à l'obligation d'information individuelle de ces personnes est accordée, conformément aux dispositions de l'article 57 alinéa 2 de la loi précitée et de l'article 36 du décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005 modifié.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes salutations distinguées.

Marie-France MAZARS

ETUDE EPSACOM

Évaluation de la **P**rise en charge médicamenteuse des **S**ujets **Â**gés
présentant un cancer **C**olorectal **M**étastatique :
étude pilote au CHU de Bordeaux

CAHIER D'OBSERVATION

Numéro identifiant | _ | _ | _ | _ | _ |

Inclusion ☐ Prospectif ☐ Rétrospectif

Numéro identifiant						
--------------------	--	--	--	--	--	--

Coordonnées du médecin traitant

[illegible]

Numéro de téléphone |__|__|-|__|__|-|__|__|-|__|__|

I. Données démographiques et socio-environnementales

Age à l'inclusion | | | | ans

Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin

Statut marital	☐ En couple	☐ Célibataire	☐ Non renseigné
-----------------------	------------------------------------	--------------------------------------	--

Code postal |_|_|_|_|_| ☐ Non renseigné

Lieu de vie	☐ Domicile	☐ Institution	☐ Non renseigné
--------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	--

Mode de vie	☐ Cohabitation	☐ Seul	☐ Non renseigné
--------------------	---------------------------------------	-------------------------------	--

Aides à domicile	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
-------------------------	------------------------------	------------------------------	--

Présence de l'entourage	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
--------------------------------	------------------------------	------------------------------	--

Niveau d'éducation

- ☐ Pas d'études
- ☐ Etudes primaires
- ☐ 1^{er} cycle (6^{ème}-3^{ème}), études primaires supérieures
- ☐ Enseignement technique ou professionnel court (CAP, BEP)
- ☐ 2^{ème} cycle (2^{nde}-terminale), préparation brevet supérieur
- ☐ Enseignement technique ou professionnel long (Bac ou équivalent)
- ☐ Enseignement supérieur, y compris technique supérieur
- ☐ Non renseigné

Profession

- ☐ Agriculteurs exploitants
- ☐ Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- ☐ Cadres et professions intellectuelles supérieures
- ☐ Professions intermédiaires
- ☐ Employés
- ☐ Ouvriers
- ☐ Autres personnes sans activité professionnelle
- ☐ Non renseigné

II. Antécédents médicaux ou chirurgicaux et comorbidités

Type	Oui	Non	Si oui, préciser
Cardiovasculaires	☐	☐	☐ Hypertension ☐ Insuffisance cardiaque ☐ Thrombose ☐ AVC ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Rénaux	☐	☐	☐ IRC ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Hépatiques	☐	☐	_____ ☐ Non renseigné
Endocriniens	☐	☐	☐ Diabète ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Neuropsychiatriques	☐	☐	☐ Dépression ☐ Démence/troubles cognitifs ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Infectieux	☐	☐	_____ ☐ Non renseigné
Néoplasies	☐	☐	Localisation : _____ ☐ Non renseigné
Autre : _____	☐	☐	
Autre : _____	☐	☐	
Autre : _____	☐	☐	
Autre : _____	☐	☐	

III. Données cliniques et biologiques

Indice de performance - Score ECOG					
☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ Non renseigné

Capacité de vie (OMS)
☐ 0. Activité extérieure normale sans restriction
☐ 1. Réduction des efforts physiques intenses
☐ 2. Doit parfois s'aliter, - de 50 % de la journée
☐ 3. Doit être alité + de 50 % de la journée
☐ 4. Incapacité totale, alitement fréquent ou constant
☐ Non renseigné

Etat nutritionnel	☐ Bon	☐ Dénutrition	☐ Non renseigné
--------------------------	------------------------------	--------------------------------------	--

		Norme inférieure	Norme supérieure
Albumine	g/l ☐ Non renseigné	g/l	g/l
Hémoglobine	g/100 ml ☐ Non renseigné	g/100 ml	g/100 ml
Leucocytes	G/l ☐ Non renseigné	G/l	G/l
Créatinine	µmol/l ☐ Non renseigné	µmol/l	µmol/l
Clairance rénale	ml/min ☐ Non renseigné	ml/min	ml/min
ASAT	U/l ☐ Non renseigné	U/l	U/l
ALAT	U/l ☐ Non renseigné	U/l	U/l
GGT	U/l ☐ Non renseigné	U/l	U/l
PAL	U/l ☐ Non renseigné	U/l	U/l

IV. Traitements médicamenteux en cours

☐ Non renseigné

DCI	ATC	DCI	ATC
01.		07.	
02.		08.	
03.		09.	
04.		10.	
05.		11.	
06.		12.	

V. Description du cancer colorectal et de la maladie métastatique

Caractéristiques initiales du cancer						
Date du diagnostic initial						
Localisation	☐ Côlon	☐ Rectum	☐ Non renseigné			
Stade de la maladie – classification TNM		☐ Non renseigné				
	☐ Tis	☐ T1	☐ T2	☐ T3	☐ T4	☐ Tx
	☐ N0	☐ N1	☐ N2	☐ Nx		
	☐ M0	☐ M1	☐ Mx			
Type histologique						
Grade de différenciation	☐ Peu différencié		☐ Moyennement différencié			
	☐ Bien différencié		☐ Non renseigné			
Infiltrant	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné			
Nombre de RCP avant le stade métastatique				☐ Non renseigné		

Caractéristiques des métastases			
Type de métastases	☐ Synchrones	☐ Métachrones	☐ Non renseigné
Date de diagnostic des métastases			☐ Non renseigné
Nombre de sites métastatiques	☐ Un seul	☐ Plusieurs	☐ Non renseigné
Localisation des sites métastatiques			
☐ Foie	☐ Poumon	☐ Péritoine	☐ Os
☐ Ganglions	☐ Non renseigné	☐ Autres, préciser	

Statut KRAS			
Réalisé	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser	☐ Muté	☐ Sauvage	☐ Non renseigné

VI. Traitement du cancer, avant le stade métastatique

Métastases synchrones	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
-----------------------	------------------------------	------------------------------	--

Traitement du cancer	☐ Curatif	☐ Palliatif	☐ Non renseigné
----------------------	----------------------------------	------------------------------------	--

Chirurgie du cancer primitif	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser la date de la chirurgie			☐ Non renseigné
Résection R			☐ Non renseigné
Radiofréquence	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné

Radiothérapie	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
---------------	------------------------------	------------------------------	--

Chimiothérapie			
Si oui, préciser ci-dessous			
Chimiothérapie néoadjuvante		Chimiothérapie adjuvante	
☐ Oui	☐ Non	☐ Oui	☐ Non
Produits administrés		Produits administrés	
☐ Oxaliplatine	☐ Irinotécan	☐ Oxaliplatine	☐ Irinotécan
☐ Capécitabine	☐ 5 FU	☐ Capécitabine	☐ 5 FU
☐ Bévacicumab	☐ Cétuximab	☐ Bévacicumab	☐ Cétuximab
☐ Panitumumab		☐ Panitumumab	
☐ Autre, préciser		☐ Autre, préciser	
Nom du protocole		Nom du protocole	
Nombre de cycles		Nombre de cycles	
Date de début		Date de début	
Date de fin		Date de fin	

VII. Données de la RCP de référence

Consultation de gériatrie ou onco-gériatrie	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
--	------------------------------	------------------------------	--

Caractéristiques de la 1 ^{ère} RCP métastatique			
Type de RCP	☐ Générale	☐ Digestive	☐ Non renseigné
	☐ Autre, préciser		
Date de RCP			
Motif RCP	☐ Avis diagnostic	☐ Surveillance	
	☐ Mise en traitement	☐ Non renseigné	
	☐ Suivi de traitement		
	☐ Autre, préciser		

Traitement du cancer	☐ Curatif	☐ Palliatif	☐ Non renseigné
-----------------------------	----------------------------------	------------------------------------	--

Hôpital de prise en charge	☐ Saint-André	☐ Haut Lévêque
	☐ Pellegrin	☐ Non renseigné
Service de prise en charge	☐ Cancérologie	☐ Non renseigné
	☐ Gastroentérologie	
	☐ Autre, préciser	

1. Proposition 1

Chirurgie du cancer primitif	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Chirurgie des métastases	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Radiofréquence	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné

Radiothérapie	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
----------------------	------------------------------	------------------------------	--

Chimiothérapie		☐ Oui	☐ Non
Si oui, préciser ci- dessous			
Chimiothérapie néoadjuvante	☐ Oui	☐ Non	
Produits administrés			
☐ Oxaliplatine	☐ Irinotécan		
☐ Capécitabine	☐ 5 FU		
☐ Bévacicumab	☐ Cétuximab		
☐ Panitumumab			
☐ Autre, préciser			
Nom du protocole			
Chimiothérapie adjuvante	☐ Oui	☐ Non	
Produits administrés			
☐ Oxaliplatine	☐ Irinotécan		
☐ Capécitabine	☐ 5 FU		
☐ Bévacicumab	☐ Cétuximab		
☐ Panitumumab			
☐ Autre, préciser			
Nom du protocole			

2. Proposition 2

Proposition 2	☐ Oui	☐ Non
Chirurgie du cancer primitif	☐ Oui	☐ Non
Chirurgie des métastases	☐ Oui	☐ Non
Radiofréquence	☐ Oui	☐ Non

Radiothérapie	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
----------------------	------------------------------	------------------------------	--

Chimiothérapie ☐ Oui ☐ Non Si oui, préciser ci- dessous	
Chimiothérapie néoadjuvante ☐ Oui ☐ Non Produits administrés ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Capécitabine ☐ 5 FU ☐ Bévacicumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Autre, préciser Nom du protocole 	Chimiothérapie adjuvante ☐ Oui ☐ Non Produits administrés ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Capécitabine ☐ 5 FU ☐ Bévacicumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Autre, préciser Nom du protocole

VIII. Traitements reçus au stade métastatique

Traitement du cancer ☐ Curatif ☐ Palliatif ☐ Non renseigné
--

Chirurgie du cancer primitif ☐ Oui ☐ Non Si oui, préciser la date de la chirurgie Résection R	☐ Non renseigné ☐ Non renseigné ☐ Non renseigné	
Chirurgie des métastases ☐ Oui ☐ Non Si oui, préciser la date de la chirurgie Résection R	☐ Non renseigné ☐ Non renseigné ☐ Non renseigné	
Radiofréquence ☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	

Radiothérapie ☐ Oui ☐ Non ☐ Non renseigné

Chimiothérapie ☐ Oui ☐ Non ☐ Non renseigné Si oui, préciser ci-dessous	
Chimiothérapie néoadjuvante ☐ Oui ☐ Non Produits administrés ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Capécitabine ☐ 5 FU ☐ Bévacicumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Autre, préciser Nom du protocole Nombre de cycles Date de début Date de fin	Chimiothérapie adjuvante ☐ Oui ☐ Non Produits administrés ☐ Oxaliplatine ☐ Irinotécan ☐ Capécitabine ☐ 5 FU ☐ Bévacicumab ☐ Cétuximab ☐ Panitumumab ☐ Autre, préciser Nom du protocole Nombre de cycles Date de début Date de fin

Adéquation RCP / prise en charge ☐ Oui ☐ Non
Si non, préciser ☐ Pas de chimiothérapie ☐ Pas de thérapie ciblée ☐ Pas de chirurgie ☐ Protocole différent ☐ Patient décédé ☐ Autre, préciser

IX. Effets indésirables de la chimiothérapie

Y a-t-il eu au moins un effet indésirable ?	☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Affections cardiaques			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections de la peau			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections du rein			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections du système immunitaire			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections du système nerveux			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections endocriniennes			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections gastro-intestinales			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Affections hématologiques			
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	
Si oui, préciser		Grade	☐ Non renseigné
Gravité	☐ Oui ☐ Non	☐ Non renseigné	

Affections hépatiques										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Affections oculaires										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Affections psychiatriques										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Affections respiratoires										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Affections vasculaires										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Infections										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Troubles du métabolisme										☐ Oui	☐ Non	☐ Non renseigné
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Si oui, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Autre, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Autre, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		
Autre, préciser										Grade	☐ Non renseigné	
Gravité ☐ Oui ☐ Non										☐ Non renseigné		

Conséquences sur le traitement

☐ Arrêt de traitement	☐ Réduction de dose	☐ Report d'une cure	☐ Aucune
☐ Autre, préciser			
☐ Non renseigné			

Annexe 10. Questionnaire pour les médecins généralistes, étude EPSACOM



ETUDE EPSACOM

Évaluation de la **P**rise en charge médicamenteuse des **S**ujets **Â**gés
présentant un cancer **C**olorectal **M**étastatique :
étude pilote au CHU de Bordeaux

**CAHIER D'OBSERVATION
MEDECIN TRAITANT**

Coordonnées du médecin traitant

Nom, prénom |

Numéro de téléphone | | | - | | | - | | | - | | |

I. Données sociodémographiques et socio-environnementales

Nom, prénom |

Date de naissance | | | / | | / | | | | | |

Statut marital ☐ En couple ☐ Célibataire ☐ Non renseigné

Code postal | | | | | | | ☐ Non renseigné

Lieu de vie ☐ Domicile ☐ Institution ☐ Non renseigné

Mode de vie ☐ Cohabitation ☐ Seul ☐ Non renseigné

Aides à domicile ☐ Oui ☐ Non ☐ Non renseigné

Présence de l'entourage ☐ Oui ☐ Non ☐ Non renseigné

Niveau d'éducation

- ☐ Pas d'études
- ☐ Etudes primaires
- ☐ 1^{er} cycle (6^{ème}-3^{ème}), études primaires supérieures
- ☐ Enseignement technique ou professionnel court (CAP, BEP)
- ☐ 2^{ème} cycle (2^{nde}-terminale), préparation brevet supérieur
- ☐ Enseignement technique ou professionnel long (Bac ou équivalent)
- ☐ Enseignement supérieur, y compris technique supérieur
- ☐ Non renseigné

Profession

- ☐ Agriculteurs exploitants
- ☐ Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- ☐ Cadres et professions intellectuelles supérieures
- ☐ Professions intermédiaires
- ☐ Employés
- ☐ Ouvriers
- ☐ Autres personnes sans activité professionnelle
- ☐ Non renseigné

II. Antécédents médicaux ou chirurgicaux et comorbidités

Type	Oui	Non	Si oui, préciser
Cardiovasculaires	☐	☐	☐ Hypertension ☐ Insuffisance cardiaque ☐ Thrombose ☐ AVC ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Rénaux	☐	☐	☐ IRC ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Hépatiques	☐	☐	☐ Non renseigné
Endocriniens	☐	☐	☐ Diabète ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Neuropsychiatriques	☐	☐	☐ Dépression ☐ Démence/troubles cognitifs ☐ Autre, préciser _____ ☐ Non renseigné
Infectieux	☐	☐	☐ Non renseigné
Néoplasies	☐	☐	Localisation _____ ☐ Non renseigné
Autre _____	☐	☐	
Autre _____	☐	☐	
Autre _____	☐	☐	
Autre _____	☐	☐	

III. Traitements médicamenteux en cours

☐ Non renseigné

DCI	ATC	DCI	ATC
01. _____		07. _____	
02. _____		08. _____	
03. _____		09. _____	
04. _____		10. _____	
05. _____		11. _____	
06. _____		12. _____	

Annexe 11. Autorisation de la CNIL, étude EPSACOM



RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

1757258 v 0

du 16-04-2014

Madame NOIZE Pernelle
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
BORDEAUX
SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12 RUE DUBERNAT
15 AVENUE DE MAGELLAN
33404 TALENCE CEDEX

À LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

Service : DIRECTION DU SYSTEME D'INFORMATION

Adresse : 12 RUE DUBERNAT 15 AVENUE DE MAGELLAN

Code postal : 33404

Ville : TALENCE CEDEX

N° SIREN ou SIRET :

263305823 00019

Code NAF ou APE :

8610Z

Tél. : 0556796065

Fax. : 0556795395

Traitement déclaré

Finalité : ETUDE MONOCENTRIQUE VISANT A DECRIRE LES MODALITES DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DES SUJETS AGES A L'ISSUE D'UN DIAGNOSTIC DE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE, IDENTIFIER LES FACTEURS DEMOGRAPHIQUES, SOCIO-ENVIRONNEMENTAUX ET CLINIQUES ASSOCIES A CHAQUE MODALITE DE PRISE EN CHARGE ET DECRIRE LA SECURITE D'EMPLOI DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX CHEZ LES SUJETS AGES. ETUDE PILOTE AVANT EXTENSION AU NIVEAU INTER-REGIONAL AFIN DE PRECISER LA FAISABILITE PRATIQUE (IDENTIFICATION DES SUJETS A

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Titre : Evaluation post-commercialisation des médicaments en oncogériatrie : application au traitement du cancer colorectal métastatique

Résumé : En France, en 2012, les sujets âgés d'au moins 65 ans représentaient 71 % de l'incidence du Cancer ColoRectal (CCR). Depuis 2005, des thérapies ciblées ont été autorisées dans le CCR métastatique (CCRM) et sont recommandées en 1^{ère} ligne en association à une chimiothérapie. Face à un manque d'évaluation de ces médicaments chez le sujet âgé, l'objectif de ce travail était l'étude, en situation réelle de soins, de l'utilisation, des bénéfices et de la sécurité d'emploi des médicaments anticancéreux, dont les thérapies ciblées, chez le sujet âgé et/ou fragile atteint de CCRM.

Une revue systématique de la littérature a confirmé la faible inclusion des sujets âgés et fragiles dans les essais cliniques évaluant les thérapies ciblées dans le CCRM. D'après une étude sur des données mondiales de pharmacovigilance et la réunion de deux cohortes de terrain de patients traités par thérapies ciblées, nous avons montré que leur efficacité et sécurité d'emploi chez le sujet âgé étaient équivalentes à celles du sujet plus jeune. Dans la cohorte, la fragilité vis-à-vis des effets indésirables graves et du décès était liée aux caractéristiques du CCRM. Enfin, d'après une étude de terrain pilote et une cohorte dans les données de l'Assurance Maladie française, nous avons montré que, chez le sujet âgé, le traitement par médicaments anticancéreux, dont les thérapies ciblées, n'était pas optimal et encore très lié à l'âge des patients.

Le rapport bénéfices/risques des thérapies ciblées semble donc positif dans la population âgée atteinte de CCRM actuellement traitée. Cependant, la population âgée traitée ne semble pas encore totalement correspondre à celle qui pourrait bénéficier du traitement.

Mots clefs : Cancer colorectal métastatique ; Médicaments anticancéreux ; Sujet âgés ; Pharmaco-épidémiologie ; Pharmacovigilance

Title: Post-marketing evaluation of medications in oncogeriatry: application to the treatment of metastatic colorectal cancer

Abstract: In France, in 2012, patients aged at least 65 years accounted for 71% of the incidence of ColoRectal Cancer (CCR). Since 2005, targeted therapies have been authorized in metastatic CRC (mCRC) and are recommended in first-line in combination with conventional chemotherapy. Given this lack of evaluation of these drugs in the elderly, the objective of this work was the study, in real-life setting, of the use, the benefits and the safety of anticancer drugs, including targeted therapies in elderly and/or frail mCRC patients.

A systematic review of the literature confirmed the low inclusion of elderly and frail patients in clinical trials evaluating targeted therapies in the mCRC. According to a study on international pharmacovigilance data and the pooling of two field cohorts of patients treated by targeted therapies, we showed that their effectiveness and safety in the elderly were equivalent to those of the younger. In the cohort, frailty regarding serious adverse events and death was related to the characteristics of the mCRC. Finally, according to a pilot field study and a cohort in the French health insurance data, we have shown that, in the elderly, the treatment with anticancer drugs, including targeted therapies, was not optimal and still very related to the age of the patients.

The benefit/risk ratio of targeted therapies therefore seems positive in the elderly population with mCRC currently treated. However, the elderly population treated does not seem to be fully matching with those who would benefit from treatment.

Key words: Metastatic colorectal cancer; Anticancer medications; Elderly; Pharmacoepidemiology; Pharmacovigilance

Unité de recherche

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations ».

Université de Bordeaux, Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, quatrième tranche, troisième étage. Case 121, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France