



# Efficacité de l'association aflibercept-LV5FU2 en traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques non résécables : résultats de l'essai randomisé de phase II PRODIGE 25-FOLFA

**J.L. Legoux (1)** ; R. Faroux (2) ; N. Barrière (3) ;

K. Le Malicot (4) ; D. Tougeron (5) ; V. Lorgis (4) ;

V. Guerin-Meyer (6) ; V. Bourgeois (7) ; D. Malka (8) ; T. Aparicio (9) ; M. Baconnier (10) ;

V. Lebrun-Ly (11) ; J. Egreteau (12) ; F. Khemissa Akouz (13) ; C. Lepage (4) ; V. Boige (8)

(1) Orléans (2) La Roche-sur-Yon; (3) Marseille; (4) Dijon; (5) Poitiers; (6) Angers;

(7) Boulogne-sur-Mer; (8) Villejuif; (9) Paris; (10) Annecy; (11) Limoges; (12) Lorient; (13) Perpignan

- Précédents essais : efficacité et bonne tolérance de l'association fluoropyrimidine et anti-angiogénique de type bevacizumab

Landre T et al Int J Colorectal Dis 2018

- En particulier chez les patients âgés
- PRODIGE 25 – FOLFA :
  - Essai randomisé de phase II, non comparatif
  - Efficacité et tolérance
  - Un autre anti-angiogénique, **aflibercept**, en association à chimiothérapie par **LV5FU2**
  - Patients porteurs d'un cancer colo-rectal métastatique non opérable
  - Non éligibles à une chimiothérapie de première ligne comportant de l'irinotécan et/ou de l'oxaliplatine.

- **Principaux critères d'inclusion**

- âge  $\geq 65$  ans
- indice de performance de grade OMS  $<2$
- maladie non résecable et/ou patient non opérable
- Patient non éligible (RCP) à une chimiothérapie avec irinotécan ou oxaliplatine
- Métastases non ou peu symptomatiques, avec au moins une lésion mesurable selon RECIST V1.1
- Absence de traitement antérieur de la maladie métastatique. Chimiothérapie antérieure adjuvante éventuelle achevée depuis 6 mois au moins

- **Principaux critères d'exclusion :**

- Tumeur primitive **symptomatique** (occlusion, hémorragie)
- Déficit en DPD
- **Hypertension non contrôlée** (PAS  $>150$  mm Hg et PAD  $>100$  mm Hg)
- **Atteintes cardio-vasculaires** au cours des 6 mois précédant l'inclusion : infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère/instable, pontage aorto-coronarien, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire. Prise d'anticoagulant oral (à l'exception des anti-vitamines K)
- **Atteintes digestives** au cours des 3 mois précédant l'inclusion : saignement/hémorragie gastro-intestinal(e) de grade 3 ou 4, ulcère peptique résistant au traitement, oesophagite ou gastrite ulcérée, maladie infectieuse ou inflammatoire de l'intestin, diverticulite

- **Stratification**

- centre
- polymorphisme 5'UTR de la thymidylate synthase (TS) (détermination centralisée) : 3R3R *vs* les autres. Biomarqueur pronostique ou prédictif de l'efficacité de la chimiothérapie à base de 5FU ?

FFCD 2001-05. V Boige et al, JCO 2010

- Age ( $\leq 75$  ans *vs*  $>75$  ans)
- Site métastatique : 1 *vs*  $>1$

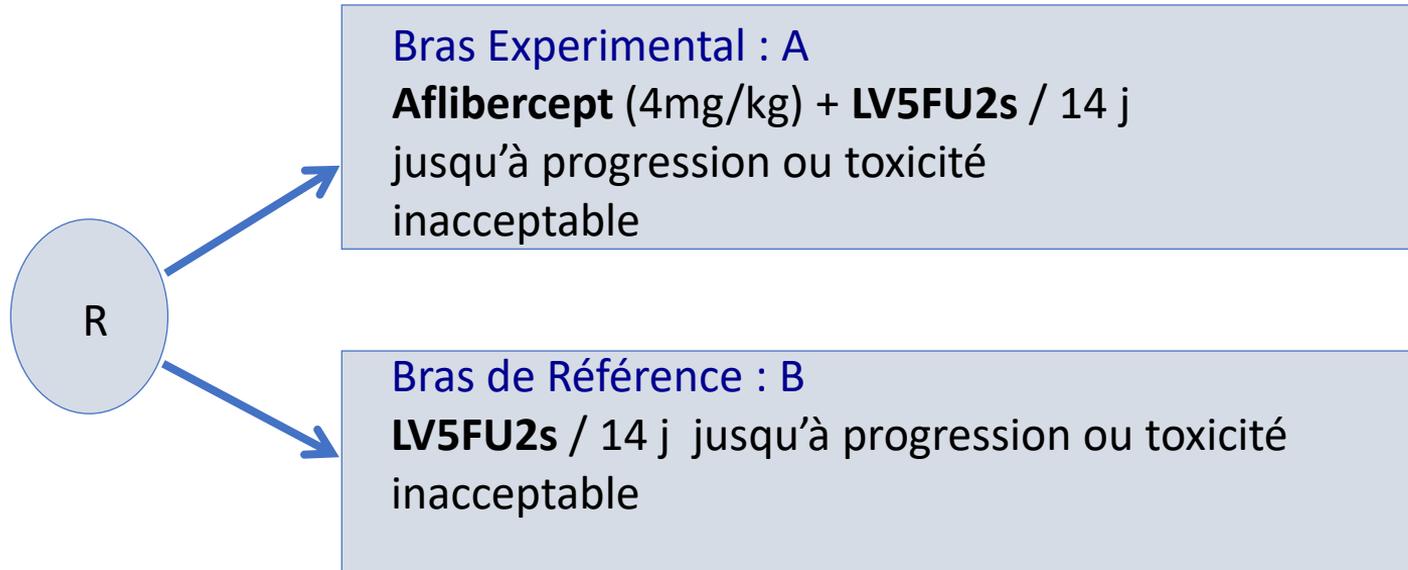
- **Objectif principal : taux de survie sans progression à 6 mois**

(patients vivants et sans progression radiologique selon l'investigateur)



- **Objectifs secondaires :**

- toxicités,
- qualité de vie (EORTC QLQC30 et temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie),
- survie globale à 1 et 3 ans
- impact du polymorphisme 5'UTR de la TS dans les 6 mois

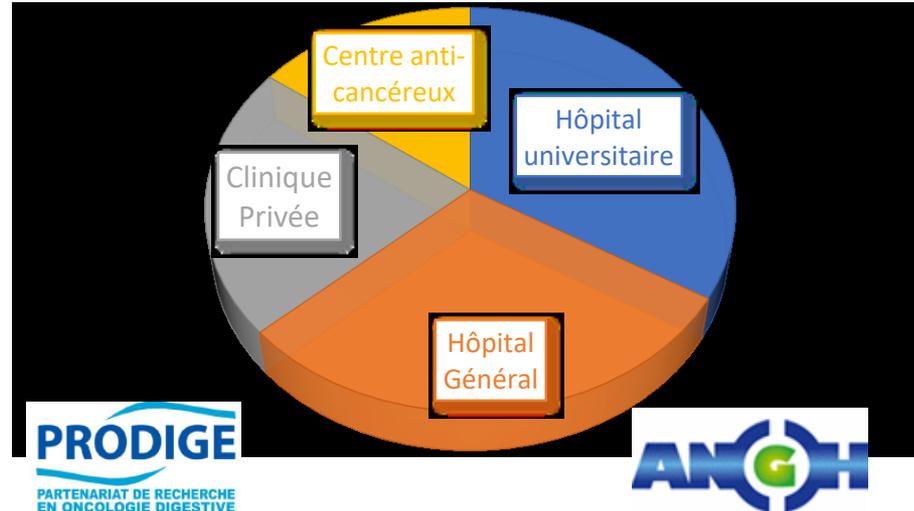


# PRODIGE 25 – FOLFA

# Population

- 117 patients inclus. 61,5% sexe masculin
- Age médian 81 ans (extrêmes 67-91). 81 % pts d'âge > 75 ans
- Statut *RAS* muté : 49%
- Statut *BRAF* muté : 7%

## ETABLISSEMENT DE PRISE EN CHARGE



# PRODIGE 25-FOLFA Population



| p                                   |                    | Bras A : Aflibercept + LV5FU2s | Bras B : LV5FU2s | Total      | P-value      |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|------------|--------------|
|                                     |                    | (N=56)                         | (N=56)           | (N=112)    |              |
| Âge                                 | ≤ 75 ans           | 13 (22,0%)                     | 9 (15,5%)        | 22 (18,8%) |              |
|                                     | > 75 ans           | 46 (78,0%)                     | 49 (84,5%)       | 95 (81,2%) |              |
| Nombre de sites métastatiques       | 1                  | 23 (39,0%)                     | 26 (44,8%)       | 49 (41,9%) |              |
|                                     | >1                 | 36 (61,0%)                     | 32 (55,2%)       | 68 (58,1%) |              |
| Polymorphisme TS                    | génotype 2R2R-2R3R | 45 (76,3%)                     | 44 (75,9%)       | 89 (76,1%) |              |
|                                     | génotype 3R3R      | 14 (23,7%)                     | 14 (24,1%)       | 28 (23,9%) |              |
| Grade OMS                           | 0                  | 14 (25,0%)                     | 23 (41,1%)       | 37 (33,0%) | 0,0706       |
|                                     | 1                  | 42 (75,0%)                     | 33 (58,9%)       | 75 (67,0%) |              |
| TA systolique (mmHg)                | médiane            | 139,00                         | 134,50           | 136,50     |              |
| TA diastolique (mmHg)               | médiane            | 70,00                          | 74,50            | 73,00      |              |
| Score de Köhne                      | faible             | 22 (39,3%)                     | 25 (44,6%)       | 47 (42,0%) | 0,0885       |
|                                     | intermédiaire      | 27 (48,2%)                     | 30 (53,6%)       | 57 (50,9%) |              |
|                                     | haut               | 7 (12,5%)                      | 1 (1,8%)         | 8 (7,1%)   |              |
| Clairance de la Créatinine (ml/min) | médiane            | 65,00                          | 67,50            | 66,50      |              |
| Phosphatases alcalines (UI/L)       | médiane            | 123,00                         | 100,50           | 107,00     | <b>0,002</b> |
| GGT (UI/L)                          | médiane            | 93,50                          | 64,00            | 84,00      | <b>0,004</b> |

# PRODIGE 25-FOLFA

# Résultats

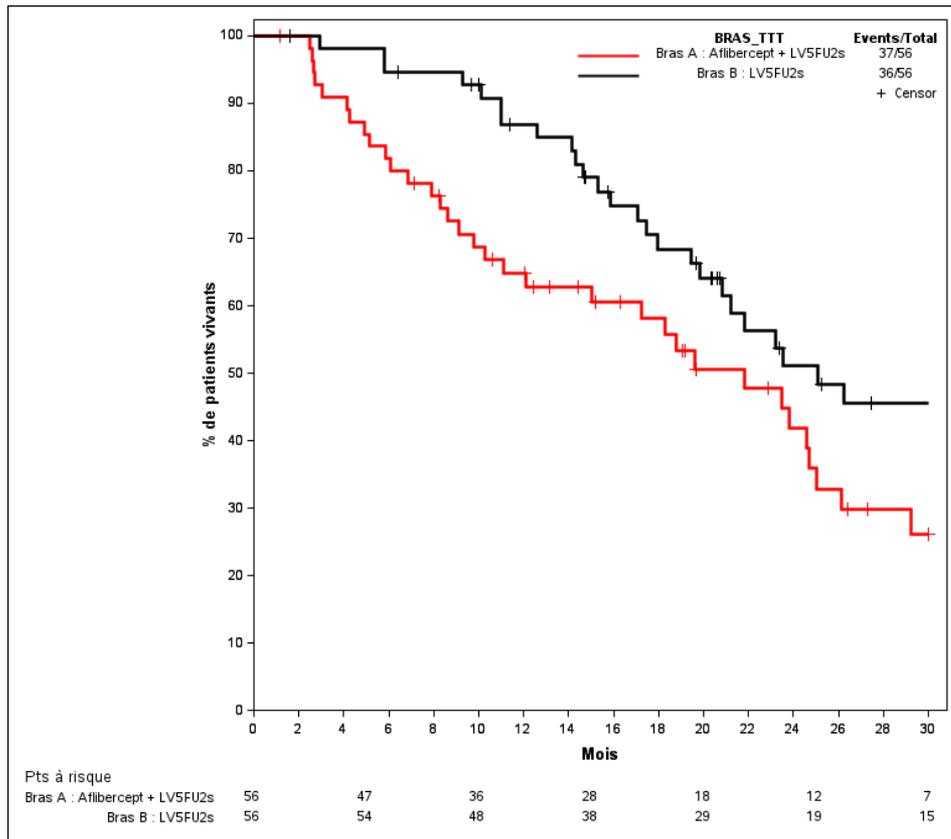
|  | Aflibercept-LV5FU2                              | LV5FU2   |                      |
|--|---|--|----------------------|
| <b>SSP à 6 mois</b><br>patient vivant et sans progression                  | <b>53,6 %</b><br>IC à 90% : <b>41,78</b> -65,07 | <b>53,6 %</b><br>IC à 90% : 41,78-65,07        | <b>&gt; 40 % pts</b> |
| <b>SSP radiologique</b><br>patient vivant et sans progression radiologique | médiane <b>7,28 mois</b><br>IC 95% : 5,59;8,25  | médiane <b>7,23 mois</b><br>IC 95% : 5,59;9,63 |                      |
| Réponse<br>complète/partielle  | 0 % / 26,4 %                                    | 0 % / 40 %                                     |                      |
| Contrôle de la maladie   | 83%   | 87%  |                      |

- 4 patients : résection de la tumeur primitive dont 3 dans le bras A, toujours R0
- 3 patients : résection des métastases dont 2 dans le bras A, toujours R0



# PRODIGE 25-FOLFA

# Survie globale



|                        | Aflibercept-LV5FU2 | LV5FU2      |
|------------------------|--------------------|-------------|
| Survie globale médiane | 21,85 mois         | 25,07 mois  |
| IC 95%                 | 12,09;25,03        | 19,84;31,93 |



Cf. JFHODs 2021

|                          | Aflibercept-LV5FU2 | LV5FU2 |
|--------------------------|--------------------|--------|
| Toxicité grade 3-4       | 82%                | 58%    |
| HTA grade 3-4            | 42%                | 18%    |
| Protéinurie (tout grade) | 51%                | 11%    |
| Dysphonie (tout grade)   | 19%                | 2%     |
| Hémorragies grade 1-2    | 5,3%               | 2%     |
| Hémorragies grade 3-5    | 3,5%               | 0%     |

1 perforation colique dans le bras Aflibercept

# PRODIGE 25-FOLFA Dose-intensité



% de la dose théorique : moyenne et (déviatoin standard)

|               | Aflibercept + LV5FU2s | LV5FU2s     |
|---------------|-----------------------|-------------|
| Aflibercept   | 73,2 (32,2)           |             |
| 5FU total     | 91,0 (12,1)           | 94,8 (9,3)  |
| 5FU bolus     | 78,5 (32,0)           | 83,5 (31,0) |
| 5FU perfusion | 93,1 (10,5)           | 96,7 (7,1)  |



- 5FU bolus
  - Supprimé : 29,8 % pts bras A vs 20% bras B
  - Délai après 1<sup>ère</sup> cure : 29 jours bras A vs 73 jours bras B
  - Diminution de dose > 25 % : 25 % pts bras A vs 16 % bras B
- 5FU continu
  - Diminution de dose > 25 % : 9 % pts bras A vs 2 % brase B



# PRODIGE 25-FOLFA



## Retards de cures pour toxicité

|  | Aflibercept + LV5FU2s | LV5FU2s     |
|--|-----------------------|-------------|
| Retards de cure / patient                                      | 42 (73,7%)            | 40 (72,7%)  |
| <b>Retard de cure pour toxicité/<br/>total cycles retardés</b> | <b>25 %</b>           | <b>14 %</b> |
| Retard de cure pour toxicité /<br>total des cycles             | 4,25 %                | 1,8 %       |



## Traitements ultérieurs

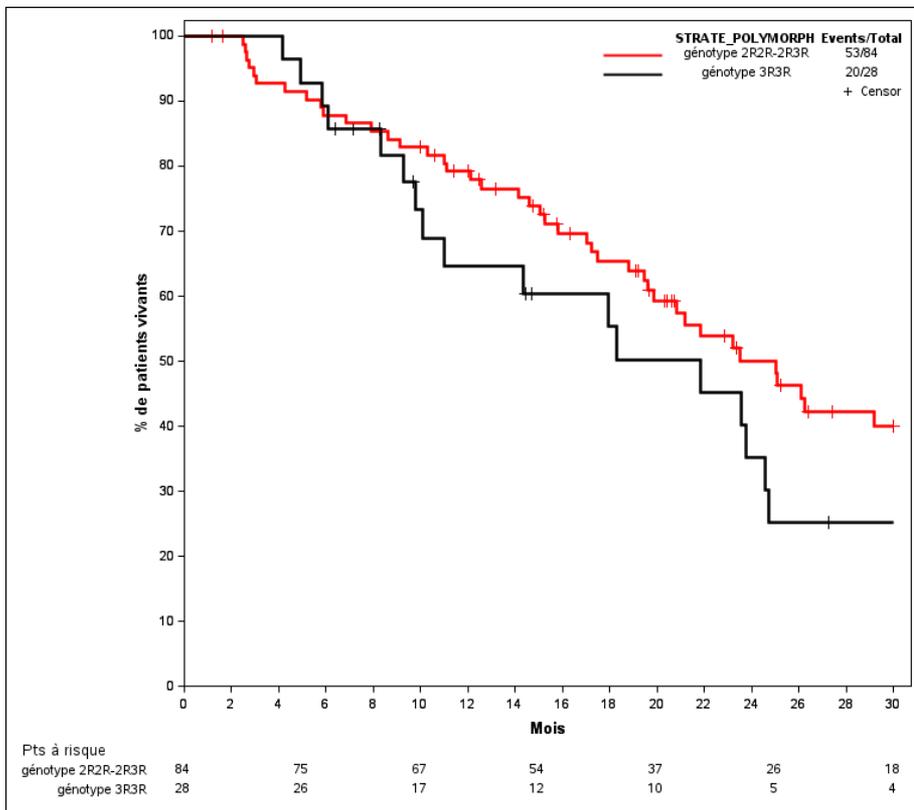
|                           | Aflibercept + LV5FU2s | LV5FU2s        |
|---------------------------|-----------------------|----------------|
| <b>Ligne 2 ultérieure</b> | <b>40,7 %</b>         | <b>76,24 %</b> |
| <b>Ligne 3 ultérieure</b> | <b>14 %</b>           | <b>29,1 %</b>  |



# PRODIGE 25-FOLFA



## Polymorphisme 5'UTR de la Thymidilate Synthase : 3R3R vs 2R2R ou 2R3R



|                   | génotype 2R2R-2R3R | génotype 3R3R |
|-------------------|--------------------|---------------|
|                   | N=84               | N=28          |
| Médiane           | 25,03 Mois         | 21,85 Mois    |
| Estimation IC 95% | [19,61;30,65]      | [10,09;24,57] |





| Etude   | Bras comparés                                    | N          | Réponses objectives | SSP  | SG   |
|---|--|------------|---------------------|--|--|
| <b>VELOUR 2<sup>ème</sup> L</b><br>Van Cutsem et coll JCO 2012                      | FOLFIRI/aflibercept<br>FOLFIRI                   | 612<br>614 | 20%<br>11%          | 6,9 <b>p&lt;0,0001</b><br>4,7<br>HR 0,76 (0,66-0,87) | 13,5 <b>p =0 ,0032</b><br>12,06<br>HR 0,82 (0,71-0,94) |
| <b>VELOUR 2<sup>ème</sup> L Pts ≥ 65 ans</b><br>Ruff P et coll J Geriatr Oncol 2018 | FOLFIRI/aflibercept<br>FOLFIRI                   | 205<br>238 |                     | 6,6<br>4,4<br>HR 0,75 (0,48-1,17)                    | 12,6<br>11,3<br>HR 0,80 (0,68-1,07)                    |
| <b>PRODIGE 25-FOLFA 1<sup>ère</sup> L</b><br>(Pts ≥ 65 ans)                         | LV5FU2s/aflibercept<br>LV5FU2s                   | 59<br>58   | 26,4%<br>40%        | 7,1<br>6,7   | 21,8<br>25,1   |
| <b>AFFIRM 1<sup>ère</sup> L</b><br>Folprecht et coll Ann Oncol 2016                 | mFOLFOX6+<br>aflibercept<br>mFOLFOX6             | 119<br>116 | 49%<br>46%          | 8,5<br>8,8<br>HR 1,00 (0,74-1,36)                    | 19,5<br>22,3   |
| <b>NO16966</b><br>Saltz et coll JCO 2008  | FOLFOX4-<br>bevacizumab<br>FOLFOX4               | 349<br>351 | 38%<br>38%          | 9,4<br>8,6<br>HR 0,89 (0,73-1,08)                    | 21,2<br>20,3<br>HR 0,94 (0,75-1,16)                    |
| <b>CONFIRM-1</b><br>Hecht et coll JCO 2011  | FOLFOX-vatalanib<br>FOLFOX                       | 585<br>583 | 46%<br>42%          | 7,7<br>7,6<br>HR 0,88 (0,74-1,03)                    | 21,4<br>20,5<br>HR 1,08 (0,94-1,24)                    |
| <b>HORIZON II</b><br>Hoff et coll JCO 2012  | FOLFOX ou CAPOX-<br>cediranib<br>FOLFOX ou CAPOX | 502<br>358 | 51%<br>50%          | 9,9<br>10,3<br>HR 0,84 (0,73-0,98)                   | 19,7<br>18,9<br>HR 0,94 (0,79-1,12)                    |



# PRODIGE 25-FOLFA Conclusion



- Maladie un peu plus grave dans le bras aflibercept (retentissement sur SG ?)
- Ces résultats n'incitent pas à proposer une étude de phase III

## Remerciements : Les patients et leur entourage Le CRGA de la FFCD

SANOFI

DR NAHON BRISSONNEAU S. (CH PAYS D'AIX - AIX EN PROVENCE) - DR GUERIN-MEYER V. (CAC ICO SITE PAUL PAPIN - ANGERS) - DR BAIZE N. (CHU HÔTEL DIEU - ANGERS) - DR GUILNGAR A. (CH COTE BASQUE - BAYONNE) - DR RAMDANI M. (CH CH BEZIERS - BEZIERS) - PR APARICIO T. (CHU AP-HP AVICENNE - BOBIGNY) - DR LECAILLE C. (CLINIQUE PRIVÉE POLYCLINIQUE BORDEAUX NORD - BORDEAUX) - DR BOURGEOIS V. (CH DUCHENNE - BOULOGNE SUR MER) - DR EL WESHI A. (CHU CHU DU COTENTIN - CHERBOURG-EN-COTENTIN) - DR VIMAL-BAGUET A. (CHU ESTAING - CLERMONT FERRAND) - DR PETORIN C. (CHU ESTAING - CLERMONT FERRAND) - DR DARUT-JOUVE A. (CLINIQUE PRIVÉE INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE BOURGOGNE GRRECC - DIJON) - DR LORGIS V. (CLINIQUE PRIVÉE INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE BOURGOGNE GRRECC - DIJON) - DR JOLIMOY BOILLEAU G. (CLINIQUE PRIVÉE INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE BOURGOGNE GRRECC - DIJON) - DR DROUILLARD A. (CHU FRANCOIS MITTERRAND - DIJON) - DR FAROUX R. (CH CHD VENDÉE - LA ROCHE SUR YON) - DR THUILLIER F. (CHU DUPUYTREN - LIMOGES) - DR LAVAU DENES S. (CHU DUPUYTREN - LIMOGES) - DR EGRETEAU J. (CH CHBS HOPITAL DU SCORFF - LORIENT) - DR PERE-VERGE D. (CLINIQUE PRIVÉE SAINT JOSEPH - LYON) - DR GIGOUT J. (HOPITAL PRIVÉ HOPITAL EUROPEEN MARSEILLE - MARSEILLE) - DR RINALDI Y. (HOPITAL PRIVÉ HOPITAL EUROPEEN MARSEILLE - MARSEILLE) - DR BARRIERE N. (HOPITAL PRIVÉ HOPITAL EUROPEEN MARSEILLE - MARSEILLE) - DR THOMAS MARQUES L. (CH GHI DE L'EST FRANCILIEN SITE DE MEAUX - MEAUX) - DR MATYSIAK BUDNIK T. (CHU HÔTEL DIEU - NANTES) - PR BENNOUNA J. (CHU HÔTEL DIEU - NANTES) - DR TOUCHEFEU Y. (CHU HÔTEL DIEU - NANTES) - PR APARICIO T. (CHU AP-HP SAINT LOUIS - PARIS) - DR KHEMISSA AKOUZ F. (CH SAINT JEAN - PERPIGNAN) - DR SMITH D. (CHU HAUT LÉVÊQUE - PESSAC) - DR MARTIN-BABAU J. (CLINIQUE PRIVÉE CENTRE CARIO HPCA - PLERIN) - DR ETIENNE P.L. (CLINIQUE PRIVÉE CENTRE CARIO HPCA - PLERIN) - PR TOUGERON D. (CHU LA MILETRIE - POITIERS) - DR HAINEAUX P.A. (CHU LA MILETRIE - POITIERS) - DR BACONNIER M. (CH ANNECY GENEVOIS - PRINGY) - DR GOUTORBE F. (CH ANNECY GENEVOIS - PRINGY) - DR MAILLARD E. (CH ANNECY GENEVOIS - PRINGY) - DR LE SOURD S. (CAC EUGÈNE MARQUIS - RENNES) - DR LE DU F. (CAC EUGÈNE MARQUIS - RENNES) - DR CROUZET L. (CAC EUGÈNE MARQUIS - RENNES) - DR SEFRIQUI D. (CHU CHARLES NICOLLE - ROUEN) - PR MICHEL P. (CHU CHARLES NICOLLE - ROUEN) - DR HIRET S. (CAC ICO SITE RENÉ GAUDUCHEAU - SAINT HERBLAIN) - DR RAIMBOURG J. (CAC ICO SITE RENÉ GAUDUCHEAU - SAINT HERBLAIN) - PR RAOUL J.L. (CAC ICO SITE RENÉ GAUDUCHEAU - SAINT HERBLAIN) - DR MAHOUR BACHA K. (CH LEMAN - THONON LES BAINS) - DR BEDJAOUI A. (CH LEMAN - THONON LES BAINS) - PR GUIMBAUD R. (CHU RANGUEIL - TOULOUSE) - ROY E. (CHU TROUSSEAU - TOURS) - PR LECOMTE T. (CHU TROUSSEAU - TOURS) - DR LE ROY F. (CAC GUSTAVE ROUSSY - VILLEJUIF) - DR BURTIN P. (CAC GUSTAVE ROUSSY - VILLEJUIF) - DR BOIGE V. (CAC GUSTAVE ROUSSY - VILLEJUIF)

