



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

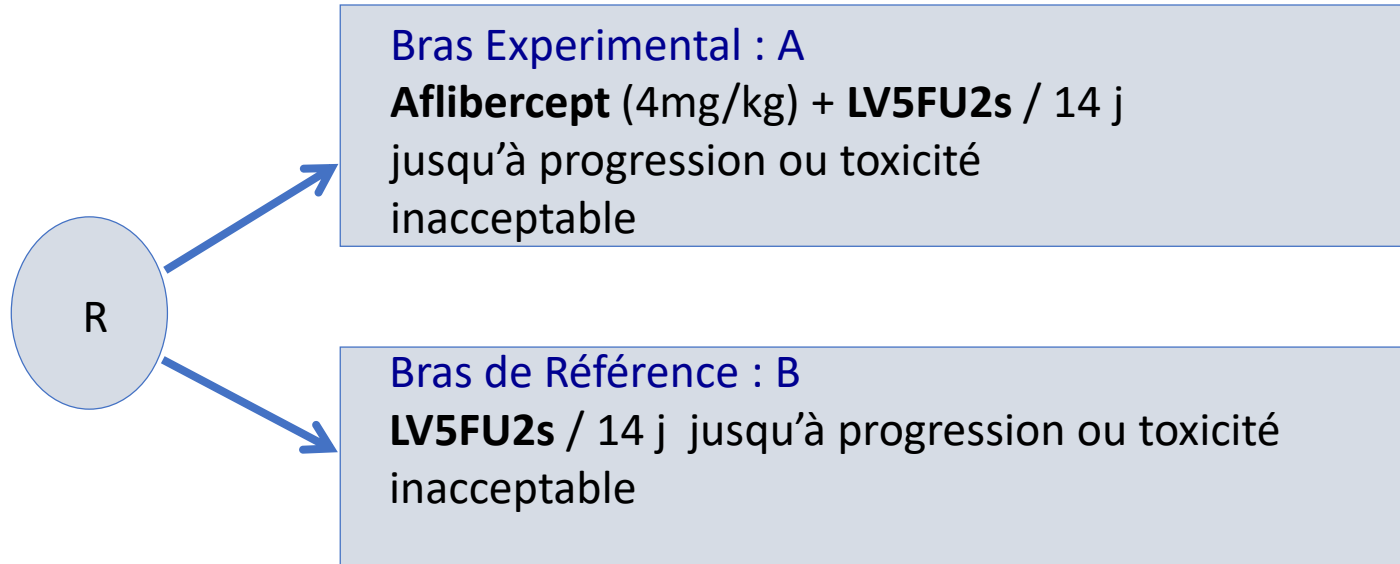
- **Objectif principal : taux de survie sans progression à 6 mois**

(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

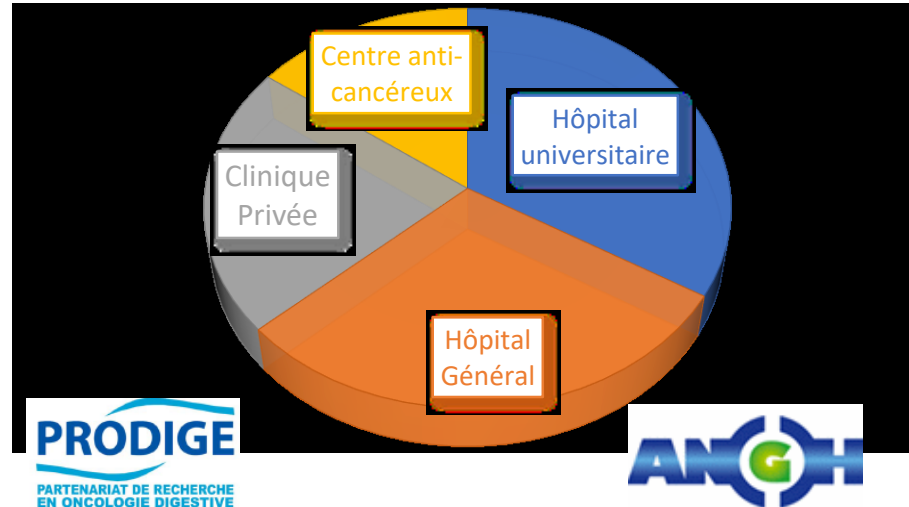


PRODIGE 25 – FOLFA

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



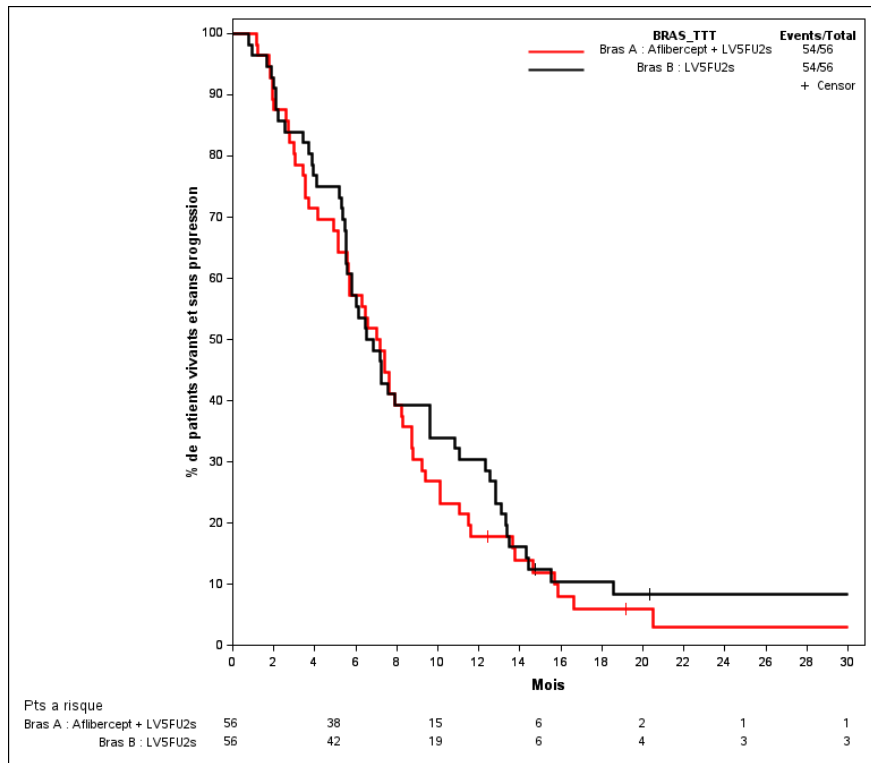
p		Bras A : Aflibercept + LV5FU2s	Bras B : LV5FU2s	Total	P-value
		(N=56)	(N=56)	(N=112)	
Âge	≤ 75 ans	13 (22,0%)	9 (15,5%)	22 (18,8%)	
	> 75 ans	46 (78,0%)	49 (84,5%)	95 (81,2%)	
Nombre de sites métastatiques	1	23 (39,0%)	26 (44,8%)	49 (41,9%)	
	>1	36 (61,0%)	32 (55,2%)	68 (58,1%)	
Polymorphisme TS	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	0,002
GGT (UI/L)	médiane	93,50	64,00	84,00	0,004

PRODIGE 25-FOLFA

Résultats

	Aflibercept-LV5FU2	LV5FU2	
SSP à 6 mois patient vivant et sans progression	53,6 % IC à 90% : 41,78 -65,07	53,6 % IC à 90% : 41,78-65,07	> 40 % pts
SSP radiologique patient vivant et sans progression radiologique	médiane 7,28 mois IC 95% : 5,59;8,25	médiane 7,23 mois IC 95% : 5,59;9,63	
Réponse 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



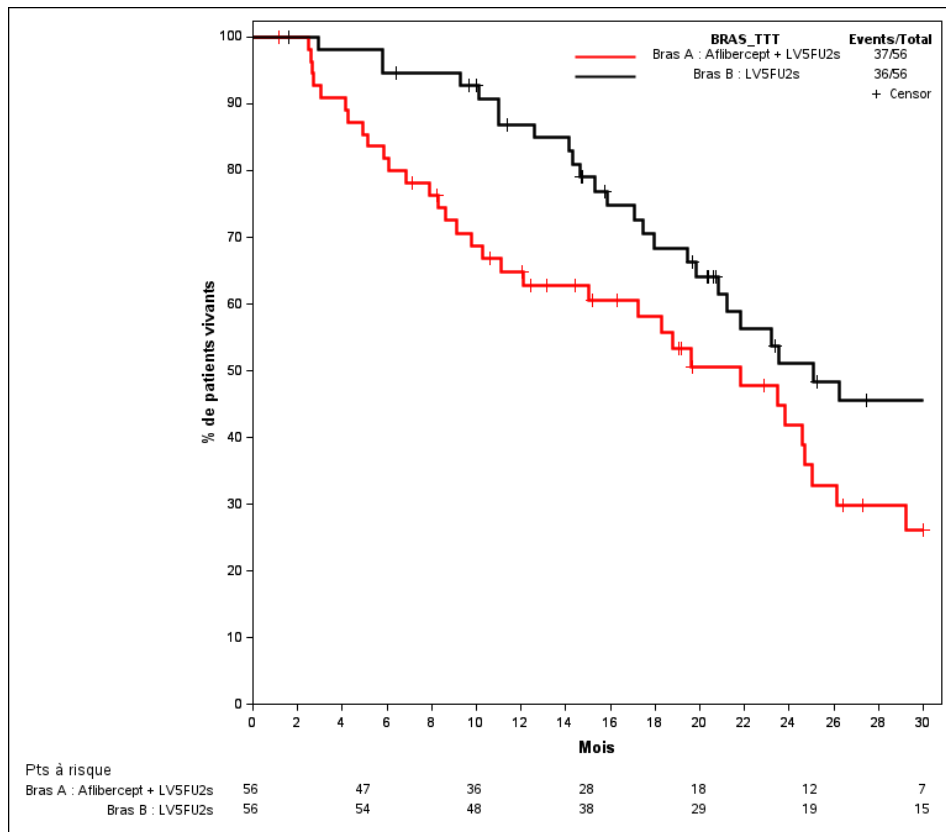
SSP radiologique ou clinique

Radiologique ou clinique

	Aflibercept-LV5FU2	LV5FU2
Survie sans progression médiane	7,08 mois	6,67 mois
IC 95%	5,59;8,25	5,55;9,59

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^{ère} 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%)
Retard de cure pour toxicité/ total cycles retardés	25 %	14 %
Retard de cure pour toxicité / total des cycles	4,25 %	1,8 %



Traitements ultérieurs



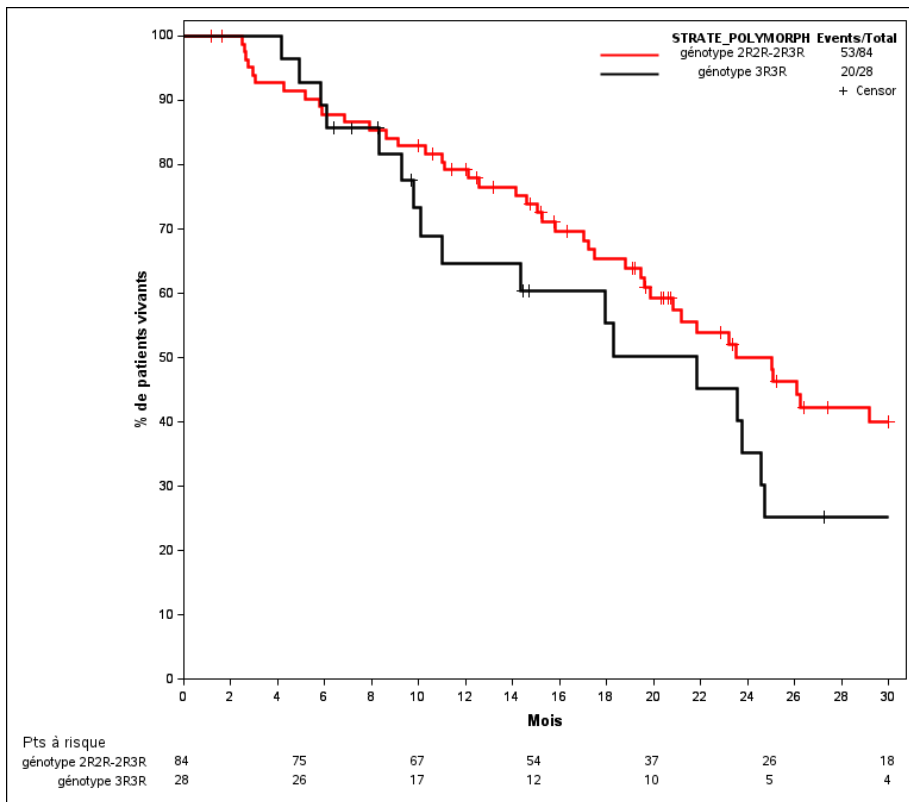
	Aflibercept + LV5FU2s	LV5FU2s
Ligne 2 ultérieure	40,7 %	76,24 %
Ligne 3 ultérieure	14 %	29,1 %



PRODIGE 25-FOLFA



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



	génomotype 2R2R-2R3R	génomotype 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
VELOUR 2^{ème} L Van Cutsem et coll JCO 2012	FOLFIRI/aflibercept FOLFIRI	612 614	20% 11%	6,9 4,7 HR 0,76 (0,66-0,87)	13,5 12,06 HR 0,82 (0,71-0,94)
VELOUR 2^{ème} L Pts ≥ 65 ans Ruff P et coll J Geriatr Oncol 2018	FOLFIRI/aflibercept FOLFIRI	205 238		6,6 4,4 HR 0,75 (0,48-1,17)	12,6 11,3 HR 0,80 (0,68-1,07)
PRODIGE 25-FOLFA 1^{ère} L (Pts ≥ 65 ans)	LV5FU2s/aflibercept LV5FU2s	59 58	26,4% 40%	7,1 6,7	21,8 25,1
AFFIRM 1^{ère} L Folprecht et coll Ann Oncol 2016	mFOLFOX6+ aflibercept mFOLFOX6	119 116	49% 46%	8,5 8,8 HR 1,00 (0,74-1,36)	19,5 22,3
NO16966 Saltz et coll JCO 2008	FOLFOX4- bevacizumab FOLFOX4	349 351	38% 38%	9,4 8,6 HR 0,89 (0,73-1,08)	21,2 20,3 HR 0,94 (0,75-1,16)
CONFIRM-1 Hecht et coll JCO 2011	FOLFOX-vatalanib FOLFOX	585 583	46% 42%	7,7 7,6 HR 0,88 (0,74-1,03)	21,4 20,5 HR 1,08 (0,94-1,24)
HORIZON II Hoff et coll JCO 2012	FOLFOX ou CAPOX- cediranib FOLFOX ou CAPOX	502 358	51% 50%	9,9 10,3 HR 0,84 (0,73-0,98)	19,7 18,9 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)

