



**PRODIGE 34 - FFCD 1402 - ADAGE**  
**ETUDE DE PHASE III RANDOMISEE EVALUANT LA**  
**CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE APRES RESECTION D'UN**  
**ADENOCARCINOME COLIQUE DE STADE III CHEZ LES PATIENTS**  
**DE 70 ANS ET PLUS**  
**ESSAI INTERGROUPE : FFCD, GERCOR, GERICO, UNICANCER-GI**  
**Numéro EudraCT : 2014-002517-39**

**COORDONNATEUR**

Pr Thomas APARICIO (FFCD)

**CO- RESPONSABLES SCIENTIFIQUES**

Dr Eric FRANCOIS (UNICANCER-GI)

Dr Elisabeth CAROLA (GERCOR)

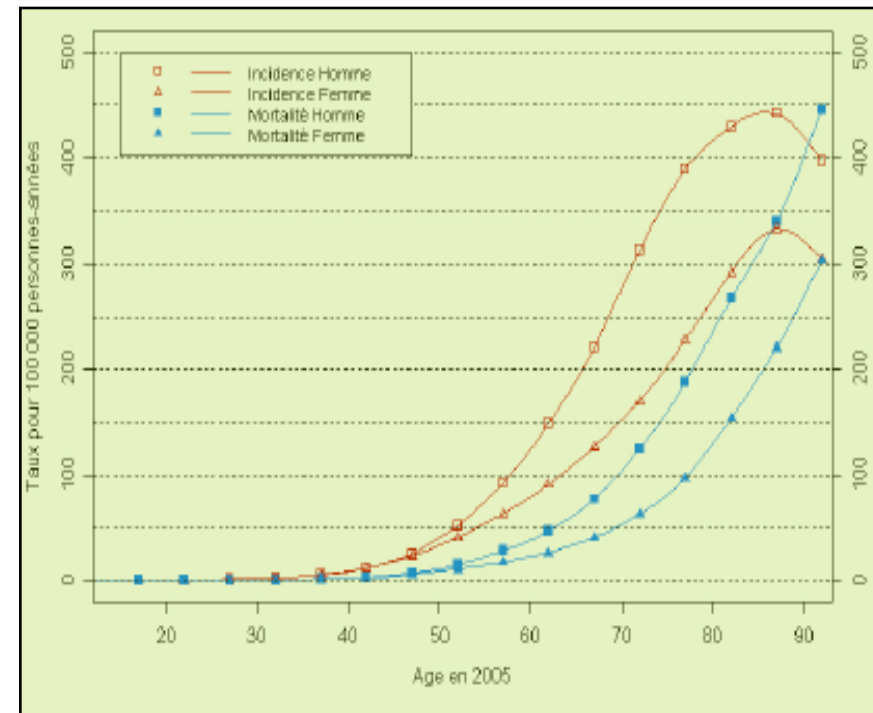
Dr Laurence CRISTOL-DALSTEIN (GERICO)

Étude auto-financée par la FFCD

# Le cancer colorectal est une maladie du patient âgé

- **40 000 nouveaux cas/an**
  - 72 % après 65 ans
  - 45 % après 75 ans (H : 39 %, F : 51 %)
  - 12 % après 85 ans

- Âge médian au diagnostic : **72 ans**

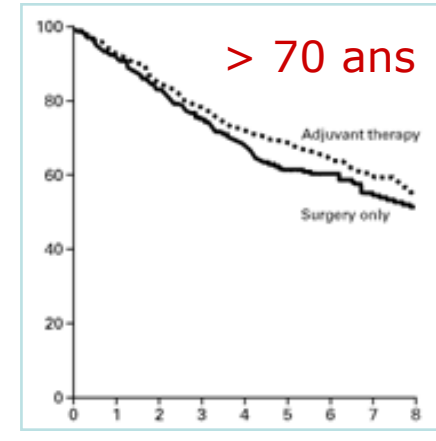
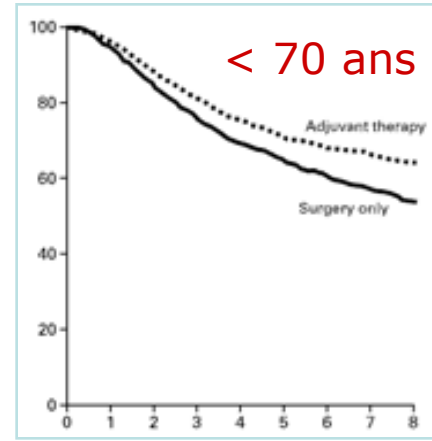
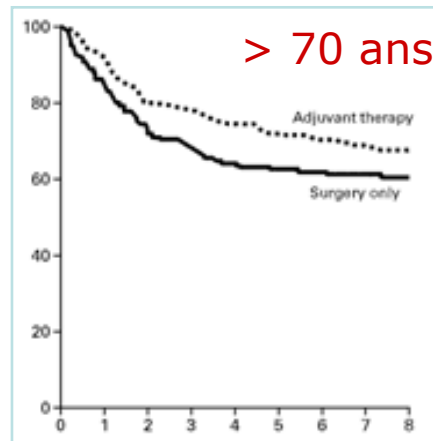
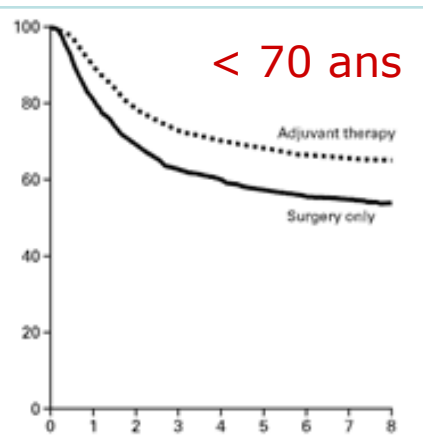


# Effacité du 5FU suggérée par l'analyse de sous-groupe d'essais randomisés

7 essais randomisés n = 3351 malades, stade II (47%) et III (57%)

Survie sans récurrence

Survie globale



- Pas d'interaction entre âge et efficacité du traitement

# Faut-il utiliser l'oxaliplatine après 70 ans ?

*McCleary NJ et al., J Clin Oncol 2013*

Base ACCENT, 3 études comparant oxaliplatine + FP vs fluoropyrimidine  
(MOSAIC, NSABP-C07, XELOXA)

HR : oxaliplatine + FP vs FP

Age	Survie sans récurrence	Survie globale
<b>&lt; 70 ans</b> St II + III, n=5420	0,78 (0,71 ; 0,86)	0,83 (0,74 ; 0,92)
<b>≥ 70 ans</b> St II + III, n=1119	0,94 (0,78 ; 1,13)	1,04 (0,85 ; 1,27)

SSR pour le sous groupe des stades III : HR=0,91 ; (0,74-1,11)

**L'oxaliplatine ne doit pas être utilisée systématiquement chez les patients âgés en adjuvant même en cas de stade III**

[WWW.TNCD.ORG](http://WWW.TNCD.ORG)

# Les patients âgés reçoivent moins d'oxaliplatine en adjuvant

Base de donnée de l'assurance maladie  
Tous les CCR diagnostiqués en France en 2009 ; n=41 342

	Age <75	Age ≥75	p
<b>Cancer localisé</b>	80,5%	79,5%	
<b>Résection du primitif</b>	<b>83%</b>	<b>82%</b>	0,52
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>	<b>29%</b>	<b>15%</b>	<0,0001
Capécitabine	10%	32%	<0,0001
5FU IV seul	10%	25%	<0,0001
Oxaliplatine + 5FU	79%	41%	<0,0001

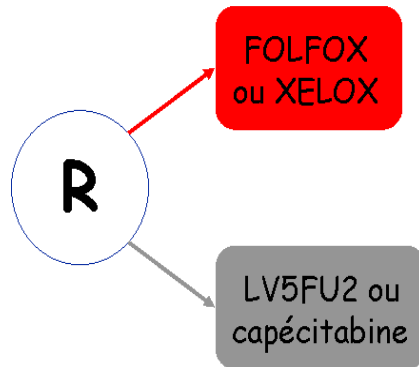
# PRODIGE 34 - ADAGE

## FFCD – GERCOR – UNICANCER - GERICO

Adjuvant patients  $\geq 70$  ans, stade III

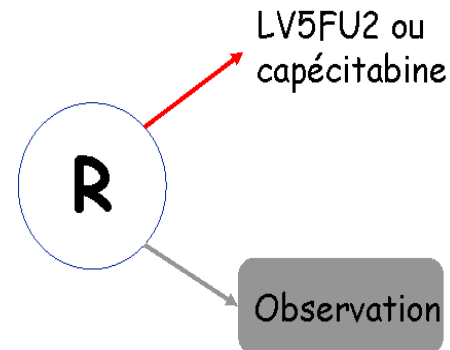
Patient « harmonieux »

N=598



Patient vulnérable

N=178



# Objectifs

La population de l'étude sera dichotomisée en deux groupes (groupe 1 et groupe 2) selon le choix de l'investigateur, après une évaluation multidisciplinaire, impliquant des paramètres gériatriques, avec deux randomisations indépendantes.

**Objectif principal** : Comparer la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans de 2 stratégies thérapeutiques.

**Groupe 1** (aptés à recevoir une bi-chimiothérapie) : amélioration de la SSR dans le bras avec oxaliplatine comparé au bras avec 5FU ou capécitabine

**Groupe 2** (inaptes à recevoir une bi-chimiothérapie): amélioration de la SSR dans le bras avec chimiothérapie (5FU ou capécitabine) comparé au bras avec observation seule.

# Objectifs secondaires

## **Objectifs secondaires :**

Dose intensité, tolérance (NCI CTC 4.0), temps jusqu'à récurrence, survie globale, temps jusqu'à dégradation de l'autonomie, temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie.

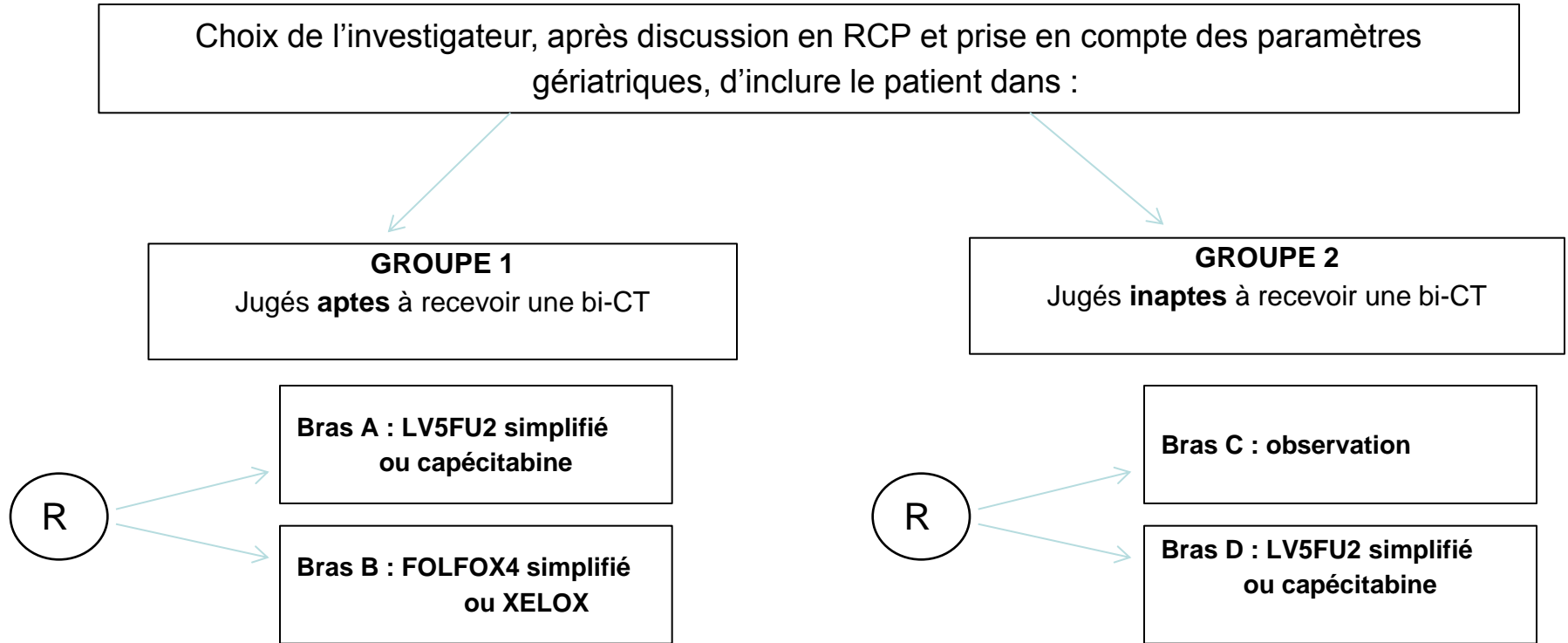
**Evaluation exploratoire :** facteurs pronostiques issus de l'évaluation gériatrique.

**Etude ancillaire biologique :** - valeur pronostique et prédictive de l'instabilité microsatellitaire et de la mutation de BRAF.

- valeur pronostique des mutations de PI3K tumorale chez les patients traités par aspirine/ acide acétyl-salicylique.



# Schéma

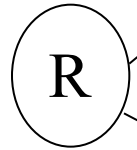


## Choix de la chimiothérapie :

capécitabine ou l'oxaliplatine ne sont pas recommandés si la clairance de la créatinine est  $< 30$  mL/min (Cockcroft et Gault). Dans ce cas, le patient ne peut pas être inclus dans le groupe 1 ; il peut être inclus dans le groupe 2 seulement s'il reçoit du 5FU en perfusion.

# Groupe 1: patients aptes à recevoir de la bi-chimiothérapie

R



Bras A: monothérapie de fluoropyrimidine ; 12 cures de LV5FU2 simplifié ou 8 cures de capécitabine

Bras B: 12 cures de FOLFOX 4 simplifié ou 8 cures de XELOX

$H_0$  : Absence de différence entre les 2 bras pour la SSR

$H_1$  : Augmentation de 7% de la SSR à 3 ans (de 65% à 72%) : HR=0,76

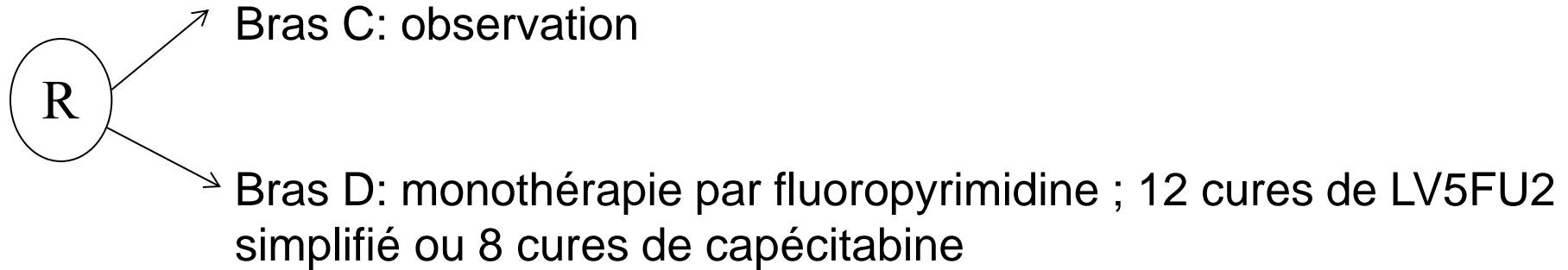
Risque  $\alpha$  unilatéral de 5 % (puissance de 80%), il est nécessaire d'observer 330 événements.

Durée d'inclusion de 60 mois et 10% de perdus de vue : nombre total de patients = **598**.

## Stratification :

- centre
- sexe (homme vs femme)
- stade IIIA ou IIIB vs stade IIIC
- occlusion et/ou perforation vs absence lors de la prise en charge initiale
- IADL (normal vs anormal)

# Groupe 2: patients inaptes à recevoir de la bi-chimiothérapie



$H_0$  : Absence de différence entre les 2 bras pour la SSR

$H_1$  : Amélioration de 15% de la SSR à 3 ans (de 40% à 55%) : HR=0,65

Risque  $\alpha$  unilatéral de 5 % (puissance de 80%), il est nécessaire d'observer 134 évènements.

Durée d'inclusion de 60 mois et 10% de perdu de vue, nombre total de patients à inclure = **178**.

**Effectif total de l'étude : 740 patients**

# Critères d'inclusion

- Âge  $\geq$  70 ans
- Patient jugé apte à recevoir une chimiothérapie par la RCP
- Score de Lee détaillé, faxé au CRGA
- Adénocarcinome colique de stade III
- Résection R0 de la tumeur primitive
- Début de la chimiothérapie adjuvante possible dans les 12 semaines après la chirurgie
- Absence de chimiothérapie antérieure pour le cancer colique
- Auto-questionnaire gériatrique « patient » initial complété, faxé au CRGA
- Questionnaire gériatrique « équipe » initial complété, faxé au CRGA
- Contraception efficace pour les patients hommes, pendant toute le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par oxaliplatine
  - Consentement(s) éclairé(s) signé(s)

# Critères de non-inclusion

- Autre tumeur maligne évolutive (cancer non stabilisé depuis moins de 2 ans)
- Cancer rectal (localisé à moins de 15 cm de la marge anale en endoscopie ou sous-péritonéal)
  - PNN < 2 000/mm<sup>3</sup> pour le groupe 1 et PNN < 1 500/mm<sup>3</sup> pour le groupe 2, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup> ou hémoglobine < 9 g/dL
- Neuropathie pour les patients du groupe 1
- Déficit connu à la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- Patient présentant une insuffisance hépatique sévère
- Toute contre-indication aux médicaments utilisés dans l'étude (se référer aux versions actualisées des RCP des produits utilisés, en Annexe 10)
  - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

# Etude en cours de lancement

Avis favorable du CPP le 01/09/2014

Autorisation ANSM le 05/09/2014

62 centres inscrits

Convention hospitalières envoyées fin septembre 2014

Mises en place en octobre-novembre 2014

Première inclusion décembre 2014

**Merci à tous de votre participation**

