



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)

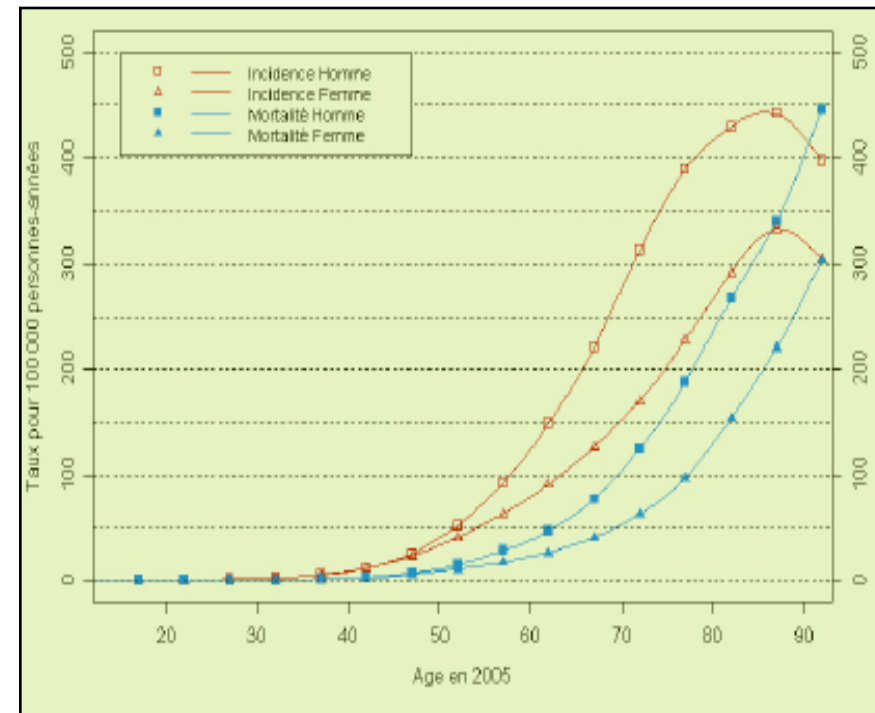
Dr Laurence CRISTOL-DALSTEIN (GERICO)

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**

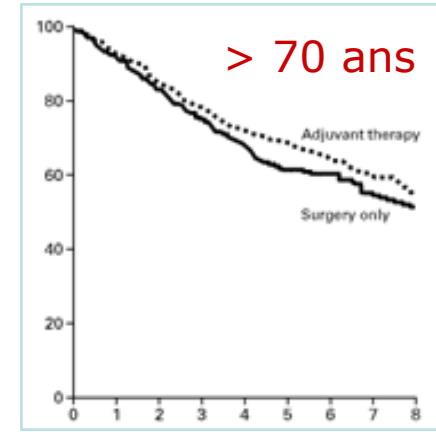
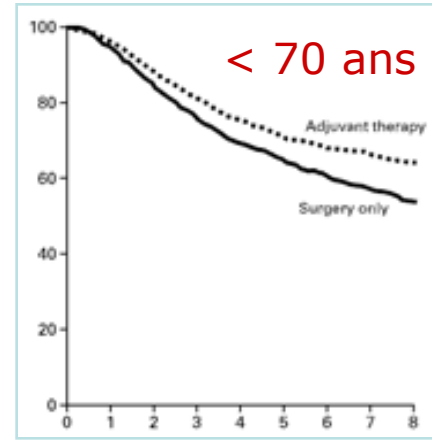
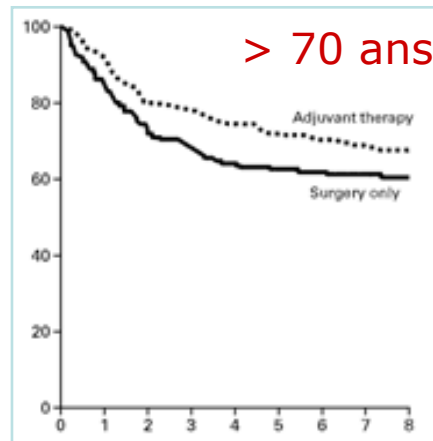
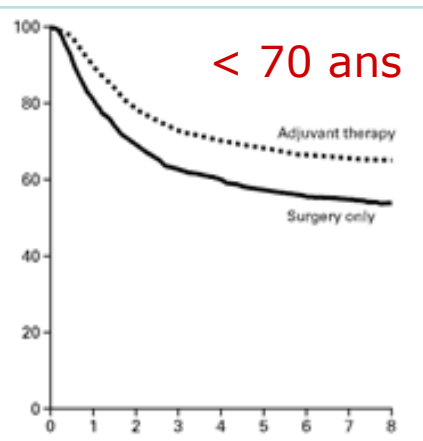


Effacité du 5FU suggérée par l'analyse de sous-groupe d'essais randomisés

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
< 70 ans St II + III, n=5420	0,78 (0,71 ; 0,86)	0,83 (0,74 ; 0,92)
≥ 70 ans 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

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

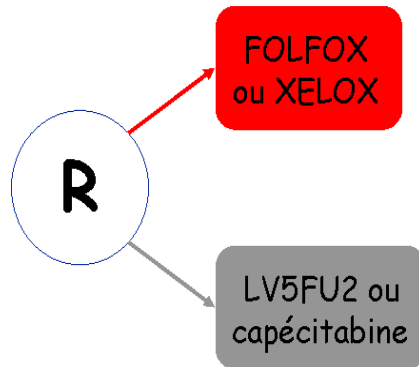
PRODIGE 34 - ADAGE

FFCD – GERCOR – UNICANCER - GERICO

Adjuvant patients ≥ 70 ans, stade III

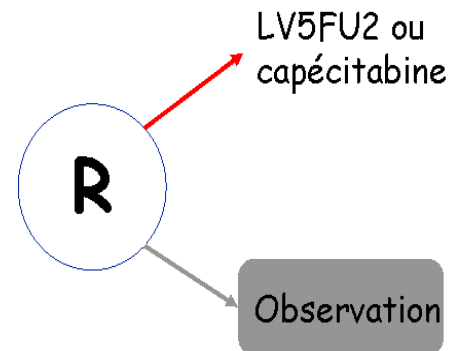
Patient « harmonieux »

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 :

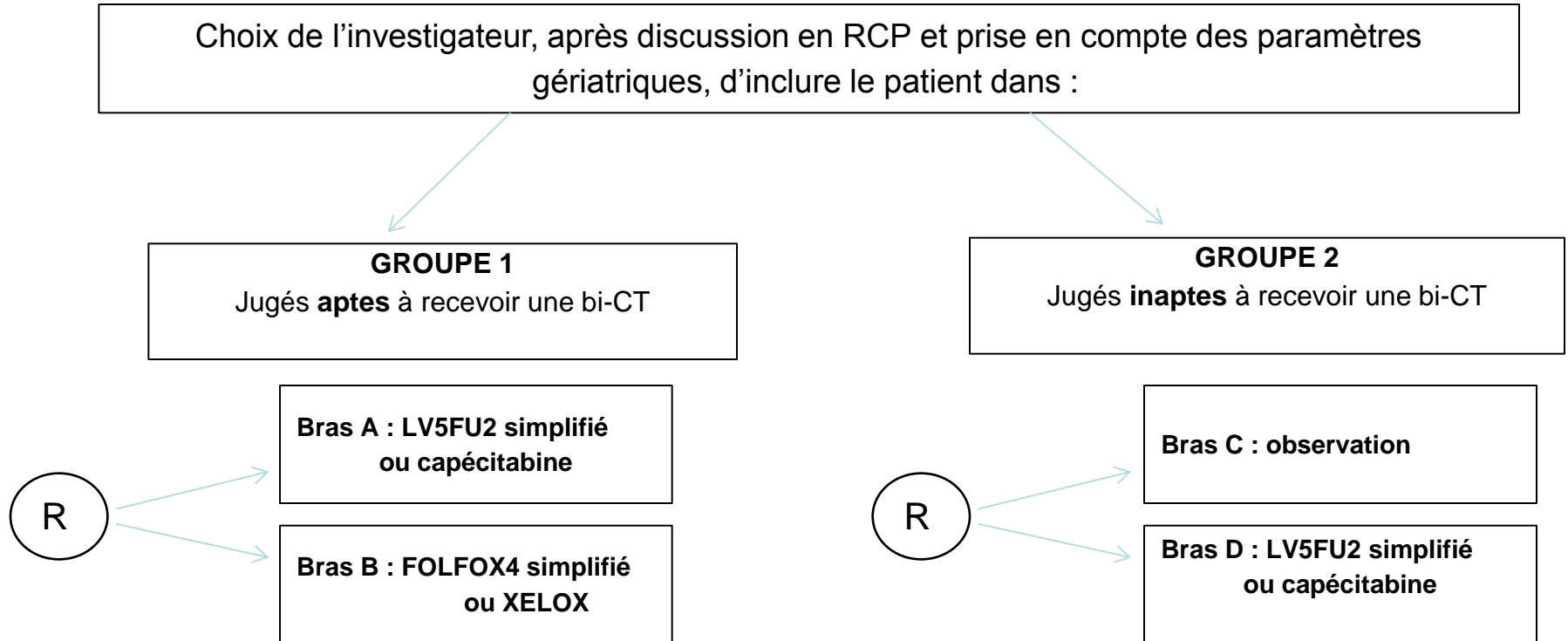
Dose intensité, tolérance (NCI CTC 4.0), temps jusqu'à récurrence, survie globale, temps jusqu'à dégradation de l'autonomie, temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie.

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.

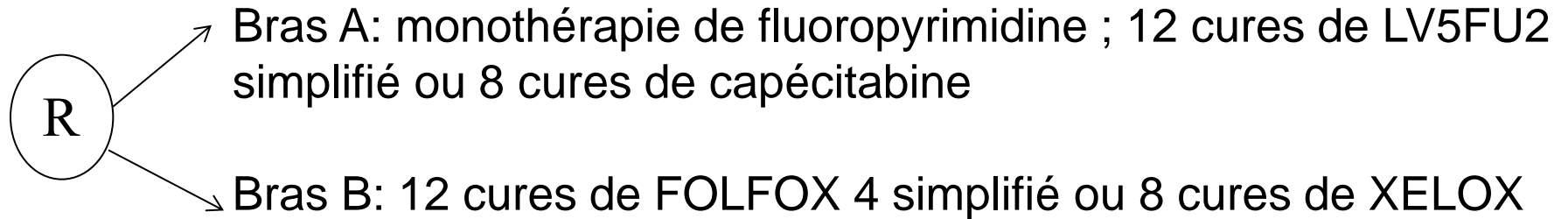
Schéma



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



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

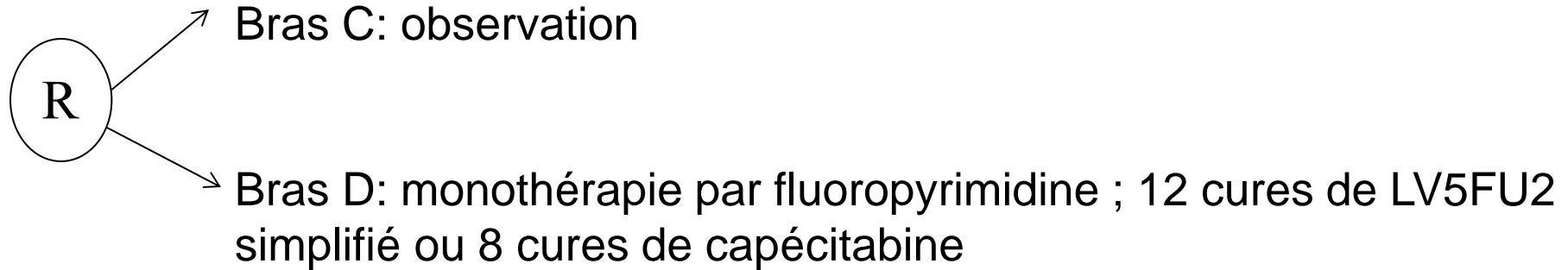
Risque α unilatéral de 5 % (puissance de 80%), il est nécessaire d'observer 330 événements.

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 α 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/mm³ pour le groupe 1 et PNN < 1 500/mm³ pour le groupe 2, plaquettes < 100 000/mm³ 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

