



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# LES SCHÉMAS FOLFIRI, FOLFOX ET XELOX EN TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

## *Analyse*

### *Avis*

*Ce document émet des recommandations au regard d'un médicament donné conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.*

*Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au 11 février 2010. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.*



## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>3</b>
<b>SECTION 1. CONTEXTE</b> .....	<b>4</b>
<b>SECTION 2. COMPARAISON ENTRE FOLFIRI ET FOLFOX EN PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE</b> .....	<b>5</b>
<b>SECTION 3. ASSOCIATION DU BÉVACIZUMAB AU FOLFOX/FOLFIRI POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE</b> .....	<b>8</b>
3.1 <i>Traitement de première intention en association avec le bévacizumab</i> .....	8
3.2 <i>Traitement de seconde intention en association avec le bévacizumab</i> .....	10
<b>SECTION 4 COMPARAISON ENTRE FOLFOX ET XELOX EN TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE</b> .....	<b>11</b>
<b>SECTION 5. SITUATION DANS LES QUATRE CHU DU QUÉBEC RECOMMANDATIONS ET LIGNES DIRECTRICES DE DIFFÉRENTS GROUPES D'EXPERTS</b> .....	<b>15</b>
5.1 <i>Situation actuelle dans les quatre CHU du Québec</i> .....	15
5.2 <i>Recommandations et lignes directrices d'experts</i> .....	15
<b>SECTION 6. CONCLUSION</b> .....	<b>16</b>
<b>SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS</b> .....	<b>17</b>
<b>SECTION 8. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES</b> .....	<b>18</b>

## RÉSUMÉ

---

Au cours des dix dernières années, de nouvelles molécules sont apparues pour le traitement du cancer colorectal métastatique. D'importants progrès au chapitre de la survie globale, pouvant maintenant atteindre presque deux ans, ont été réalisés grâce à l'utilisation en pratique courante de l'oxaliplatine et de l'irinotécan dans les régimes de chimiothérapie standard, tels que FOLFIRI, FOLFOX et XELOX.

L'objectif du présent document est donc de positionner ces trois régimes thérapeutiques et d'en établir un parallèle, tout en soulignant leurs avantages et leurs inconvénients.

La revue de la littérature médicale a permis de conclure que les trois schémas de traitement utilisés pour traiter les patients atteints de cancer colorectal métastatique, à l'exception de la population atteinte de métastases hépatiques potentiellement résécables, sont équivalents en termes d'**efficacité**, mais qu'en termes de **coût** d'acquisition des médicaments, l'utilisation en première intention de l'oxaliplatine plutôt que de l'irinotécan de même que la substitution de la capécitabine au 5-FU/LV en perfusion engendrent des coûts supplémentaires de l'ordre de 11000 \$ et de 1000 \$ respectivement par patient pour environ 3,5 mois de traitement. Par ailleurs, les différents profils de **toxicité** engendrés par les diverses combinaisons de traitement doivent être pris en considération au moment de la prescription d'un traitement à un patient en particulier.

### **Recommandation du comité scientifique du PGTM :**

À la lumière de ces informations, si, pour un patient donné, la situation clinique ou le profil d'effets indésirables ne permettent pas de favoriser clairement un traitement plutôt qu'un autre, le CS suggère que les trois régimes puissent être utilisés en première intention de traitement du CCR métastatique. Le schéma FOLFOX devrait être utilisé en première intention de traitement en présence de métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables.

### **Recommandation du comité exécutif :**

Considérant le coût d'acquisition (près de 10X) plus important lié au FOLFOX et au XELOX et l'équivalence quant à l'efficacité du régime FOLFIRI, le comité exécutif du PGTM recommande en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, le régime FOLFIRI. Les régimes FOLFOX ou XELOX sont recommandés uniquement pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance au FOLFIRI ainsi qu'en présence de métastases hépatiques potentiellement résécables. Le bévacizumab pourra être ajouté au régime choisi selon les normes actuellement en vigueur au Québec.

## SECTION 1. CONTEXTE

---

Le cancer colorectal est, par sa fréquence, le troisième cancer au Québec et le deuxième le plus meurtrier. Selon Statistiques Canada, on estime que 5 800 nouveaux cas auront été diagnostiqués au Québec en 2009, ce qui en fait l'une des maladies les plus traitées dans les cliniques de chimiothérapie des CHU au Québec<sup>1</sup>. L'âge moyen des personnes atteintes au Canada se situe autour de 65 ans, et la maladie est métastatique chez 30 % des patients lors du diagnostic<sup>2</sup>.

Au cours des dix dernières années, de nouvelles molécules sont apparues pour le traitement du cancer colorectal métastatique. D'importants progrès au chapitre de la survie globale, pouvant maintenant atteindre presque deux ans, ont été réalisés grâce à l'utilisation en pratique courante de l'oxaliplatine et de l'irinotécan dans les régimes de chimiothérapie standard. Plus récemment, grâce au progrès de la biologie, de nouvelles voies de signalisation impliquées dans la survie cellulaire, la prolifération ou la différenciation ont été mises en évidence et ont permis l'émergence d'anticorps dirigés contre le *vascular epidermal growth factor* (le bévacizumab) ou contre le récepteur à l'*epidermal growth factor* (le cétuximab et le panitumumab) exprimés par les cellules tumorales<sup>3</sup>. Ainsi, grâce aux multiples progrès réalisés au niveau des agents anticancéreux auxquels on ajoute ceux de la chirurgie, ce type de cancer est aujourd'hui de plus en plus identifié à une maladie chronique. La pratique standard veut que l'on choisisse l'une des deux molécules (irinotécan ou oxaliplatine) en traitement initial. Par exemple, si le FOLFIRI, choisi en première intention de traitement devient « inefficace », alors le patient peut être soumis au régime FOLFOX en seconde intention et vice-versa.

Le choix d'une chimiothérapie de première ligne d'un cancer colorectal métastatique doit être guidé par les données de la médecine fondée sur des preuves. Cependant, cette démarche connaît certaines limites, puisque, notamment dans les essais cliniques, le rôle de certains facteurs, comme celui d'un traitement adjuvant antérieur sur l'efficacité de la chimiothérapie de première ligne, n'est pas pris en considération. Il est néanmoins reconnu que plusieurs schémas sont efficaces en première intention. De plus, les études publiées au cours des dernières années sur le sujet montrent une efficacité encore meilleure des traitements associant le 5-FU à l'irinotécan ou à l'oxaliplatine en concomitance avec des thérapies ciblées, telles que le bévacizumab. À la suite de l'inscription d'Avastin<sup>md</sup> sur la liste des médicaments des établissements en octobre 2007, ce qui a mené à son utilisation dans les centres hospitaliers, les CHU et leurs cliniciens sont confrontés à des choix au moment de recommander l'un des schémas de chimiothérapie (notamment FOLFIRI, FOLFOX ou XELOX) en première intention de traitement du cancer colorectal métastatique. L'objectif du présent document est donc d'établir un parallèle entre les différents régimes utilisés, tout en soulignant leurs avantages et leurs inconvénients.

## SECTION 2. COMPARAISON ENTRE FOLFIRI ET FOLFOX EN PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Les études de Douillard et de Saltz, publiées en 2000, ont apporté une nouvelle avenue dans le traitement du cancer colorectal métastatique<sup>4,5</sup>. Elles ont toutes deux évalué l'effet de l'ajout de l'irinotécan par rapport aux régimes de contrôle (combinaison 5-FU/LV seule). Ces deux études ont montré des différences significatives dans les taux de réponse, la survie sans progression et la survie totale en faveur des groupes traités avec de l'irinotécan. C'est d'ailleurs sur la base de ces données que le régime Douillard (irinotécan le jour 1 ; 5-Fu/LV les jours 1 et 2) est devenu un protocole standard, aujourd'hui utilisé dans nos centres dans sa version simplifiée nommée FOLFIRI, qui permet l'administration des trois agents en une seule journée. Tout comme l'irinotécan, l'oxaliplatine s'est taillé une place importante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer colorectal métastatique. L'étude de De Gramont et coll. a comparé l'efficacité du régime FOLFOX-4 (oxaliplatine le jour 1 ; 5-FU/LV les jours 1 et 2) au régime de Gramont (5-FU/LV les jours 1 et 2) et le taux de réponse ainsi que la survie sans progression ont été supérieurs pour le groupe FOLFOX-4 par rapport à l'administration de la combinaison 5-FU/LV seule<sup>6</sup>. Goldberg et collaborateurs dans une étude menée en 2004 ont tiré les mêmes conclusions, permettant ainsi l'utilisation du régime FOLFOX-4 en première intention pour le traitement du cancer colorectal métastatique<sup>7</sup>. Ce régime a également été remplacé par le FOLFOX-6 afin de faciliter l'administration des trois agents en une seule journée, tel qu'on l'utilise à ce jour dans nos CHU<sup>8</sup>.

Par la suite, plusieurs études ont comparé l'oxaliplatine à l'irinotécan en termes d'efficacité et de toxicité<sup>9,10</sup>. Ces études n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux traitements. L'étude de phase III menée par Colucci et coll. auprès de 360 patients présentant un cancer colorectal métastatique et non encore traité, n'a pas montré de différence d'efficacité entre les schémas « FOLFIRI » selon le régime Douillard et FOLFOX-4. En effet, le taux de réponse de même que la survie sans progression et la survie globale ont été similaires dans les deux groupes de traitement<sup>10</sup>. L'analyse critique a démontré que la méthodologie de cette étude était de bonne qualité et que les résultats obtenus pouvaient être utilisés en pratique.

COLUCCI et coll. <sup>10</sup>	FOLFOX-4	FOLFIRI (Douillard)	P
Efficacité			
Taux de réponse	34 %	31 %	0,6
Survie sans progression	7 mois	7 mois	0,64
Survie globale	15 mois	14 mois	0,28
Effets indésirables	Neuropathies, thrombocytopénies	Nausées, vomissements, diarrhées, alopecie	< 0,009

Une autre étude de phase III a été menée auprès de 220 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et traités en première intention. Elle a comparé la succession FOLFOX-6 puis FOLFIRI lors de la progression (survie médiane 20,6 mois) à la succession FOLFIRI puis FOLFOX-6 (survie médiane 21,5 mois<sup>11</sup>). La différence n'était pas statistiquement significative tant sur le plan de la survie que du taux de réponse et de la survie sans progression à la fin de la première et de la seconde ligne de traitement. Toutefois, il demeure qu'un nombre plus élevé de patients du groupe FOLFOX-6 ont été résequés de leurs métastases hépatiques, bien que cette différence ne se soit pas montrée statistiquement significative (8 pts, soit 7 % FOLFIRI, contre 14 pts, soit 13 % FOLFOX-6 [P = 0,26]). Néanmoins, cette étude a été interprétée comme ne montrant pas de différence dans l'effet des deux séquences thérapeutiques et donc donnant la possibilité de choisir, en fonction des profils de toxicités différents, l'un ou l'autre schéma en

première ou seconde intention. Il convient toutefois de noter que 15 % des patients inclus dans cette étude ont été en mesure de subir une résection curative de leurs métastases hépatiques, soit 22 % dans le groupe FOLFOX-6 comparativement à 9 % dans le groupe FOLFIRI en première intention. Ainsi, le schéma FOLFOX a démontré une efficacité supérieure dans la population de patients présentant des métastases hépatiques résécables<sup>11</sup>.

TOURNIGAND et coll <sup>11</sup>	FOLFOX-6 suivi de FOLFIRI	FOLFIRI suivi de FOLFOX-6	p
Efficacité			
Taux de réponse	54 %	56 %	0,26
1 <sup>e</sup> Survie sans progression	8,0 mois	8,5 mois	
Survie globale	20,6 mois	21,5 mois	0,99
Effets indésirables	Mucosité, nausées, vomissements, alopecie	Neuropathies, neutropénie	

En termes de toxicité, les deux régimes démontrent un profil d'effets indésirables différent. Le régime FOLFIRI est associé à un risque plus élevé d'effets gastro-intestinaux, de neutropénies et de diarrhées, tandis que le FOLFOX est associé à un risque élevé de neuropathies. En effet, lors de l'administration de doses cumulatives supérieures ou égales à 540 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine, on constate un risque accru de neuropathie périphérique (en général réversible avec le temps) qui peut être assez débilante. Certains patients peuvent cependant présenter des signes cliniques d'atteinte neurologique précocement, à des doses bien inférieures, et parfois, la récupération neurologique n'est pas complète<sup>12</sup>. Certaines approches ont été tentées afin de limiter cet effet, notamment le « *stop and go* » ainsi que l'administration de perfusions de calcium/magnésium, mais ces approches demeurent controversées en regard de leur efficacité. Par ailleurs, en raison du métabolisme hépatique de l'irinotécan, son administration en cas de dysfonction du foie est délicate. Pour limiter sa toxicité, une réduction de la dose doit être proposée en cas d'hyperbilirubinémie (par exemple chez les patients porteurs d'un syndrome de Gilbert)<sup>13</sup>.

À la lumière des études publiées, on ne peut faire ressortir un choix clair entre l'irinotécan et l'oxaliplatine en première ligne de traitement, sauf pour la population présentant des métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables. Des données publiées ont en effet démontré que l'irinotécan utilisé avant une chirurgie pour résection de métastases hépatiques entraînait des risques de stéatose hépatique importante<sup>39-41</sup>. Le choix entre ces agents doit être guidé par les données individuelles relatives au patient et tenir compte de son historique médical et du traitement reçu en adjuvant s'il y a lieu. Il demeure impératif de choisir judicieusement ce premier traitement, puisque 30 % des patients ne recevront pas de traitement de seconde intention. Outre l'âge, le statut de performance et la résécabilité des métastases, il convient de considérer le profil d'effets indésirables des deux régimes. En effet, la plus grande efficacité des protocoles utilisés actuellement engendre une exposition prolongée du patient à ces effets, ce qui contribue à intensifier les toxicités cumulatives, telles que les neuropathies, particulièrement chez les patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant à base d'oxaliplatine.

Dans le contexte des CHU du Québec, on a estimé à 211 le nombre de patients traités et à 6,5 le nombre moyen de traitements combinés au bévacicumab reçus au cours d'une année en première intention de traitement d'un cancer colorectal métastatique<sup>14</sup>. Or, l'utilisation d'un régime favorisant l'oxaliplatine en première intention génère un coût supplémentaire d'environ 1700 \$ par patient pour un traitement, soit un accroissement des coûts annuels pour nos CHU de plus de 2,3 millions de dollars par rapport à l'utilisation du protocole FOLFIRI. Il s'agit là d'une évaluation prudente, puisqu'un certain nombre de patients, que nous ne sommes pas en mesure d'évaluer, reçoivent également un traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique, mais en l'absence de bévacicumab.

### Coûts de FOLFIRI vs FOLFOX-6

	FOLFIRI (cycle de 14 jours)	FOLFOX-6 (cycle de 14 jours)
<b>Posologie</b>	Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> jour 1 Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> perf 46 h, j 1	Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> jour 1 Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> perf. 46 h, jour 1
<b>Coût des médicaments pour 1 traitement</b>	Irino : 180 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,4514 \$/mg = 147,88 \$ LV : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,0265 \$/mg = 19,29 \$ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg = 2,91 \$ 5-FU : 2400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg = 17,47 \$  <b>Coût total des médicaments : 187,55 \$</b> <b>Coût dispositif d'administration : 48,85 \$</b> <b>TOTAL 236,40 \$</b>	Oxali : 100 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 10,40 \$/mg = 1892,79 \$ LV : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,0265 \$/mg = 19,29 \$ 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg = 2,91 \$ 5-FU : 2400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg = 17,47 \$  <b>Coût total des médicaments : 1932,46 \$</b> <b>Coût dispositif d'administration : 48,85 \$</b> <b>TOTAL 1981,31 \$</b>
<b>Différence : 1 744,91 \$ pour un traitement soit 3 489,82 \$ pour un cycle de deux traitements</b> (la différence serait de 1461 \$ par traitement si le protocole FOLFOX-6 modifié était utilisé)		
<b>Coût des médicaments pour 6,5 cycles</b>	Irino : 180 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,4514 \$/mg x 6,5 = 961,21 \$ LV : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,0265\$/mg x 6,5 = 125,98 \$ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,004\$/mg x 6,5= 18,93 \$ 5-FU: 2400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,004\$/mg x 6,5= 113,68 \$  <b>Coût total des médicaments : 1219,80 \$</b> <b>Coût dispositif d'administration : 317,53 \$</b> <b>TOTAL 1537,33 \$</b>	Oxali : 100 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 10,40 \$/mg x 6,5 = 12 303,32 \$ LV : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,0265 \$/mg x 6,5 = 125,98 \$ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg x 6,5 = 18,93 \$ 5-FU: 2400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg x 6,5 = 113,68 \$  <b>Coût total des médicaments : 12 561,80 \$</b> <b>Coût dispositif d'administration : 317,53 \$</b> <b>TOTAL 12 879,33 \$</b>
<b>Différence : 11 342 \$ pour 6,5 traitements</b>		

Poids moyen = 70 kg

SC moyenne = 1,82 m<sup>2</sup>

Coûts des médicaments :

Irinotécan 500 mg/25 ml = 225,72 \$ (0,4514 \$/mg)

5-FU 5 g/100 ml = 20,32 \$ (0,004 \$/mg)

Leucovorin (LV) 500 mg/50 ml = 13,24 \$ (0,0265 \$/mg)

Oxaliplatine (Oxali) 100 mg/20 ml = 1040,00 \$ (10,40 \$/mg)

Source : octobre 2009 Contrat négocié Partagec

## SECTION 3. ASSOCIATION DU BÉVACIZUMAB AU FOLFOX/FOLFIRI POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Puisque les dernières études publiées sur le sujet montrent une efficacité encore meilleure des traitements associant 5-FU, irinotécan ou oxaliplatine avec des thérapies ciblées, telles que le bévacizumab, et étant donné que le bévacizumab est maintenant d'usage courant en première ou en seconde intention de traitement du cancer colorectal métastatique dans les cliniques de nos CHU, il semble impératif de faire le point sur les études ayant mené à l'utilisation des différentes combinaisons de traitement.

### 3.1 Traitement de première intention en association avec le bévacizumab

La contribution du bévacizumab au traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique a été initialement démontrée par Hurwitz et coll., en 2004, dans une étude de phase III comparant la combinaison de bévacizumab ou d'un placebo au régime standard à cette époque (IFL de Saltz, soit irinotécan et 5-FU/LV bolus toutes les semaines x 4 ; cycle toutes les 6 semaines)<sup>15</sup>. La survie globale a été augmentée de 4,7 mois dans le groupe recevant le bévacizumab ( $p < 0,001$  soit 15,6 contre 20,3 mois). Cette étude est de bonne qualité méthodologique, et l'analyse conclut que le bienfait obtenu est intéressant en pratique, mais qu'il a été observé chez des patients sélectionnés, en bon état général et d'âge médian de 59 ans. D'autre part, quelques réserves sont également à émettre compte tenu du bras de référence « désuet » par rapport à la pratique actuelle (5-FU bolus plus irinotécan – IFL) et du taux de survie du groupe bevacizumab-chimiothérapie superposable aux 21 mois obtenus avec les deux lignes de chimiothérapies courantes FOLFIRI et FOLFOX. Par ailleurs, l'effet sur la qualité de vie n'a pas été rapporté.

HURWITZ et al. 2004 <sup>15</sup>	IFL* Placebo	IFL* Bévacizumab	p
<p>Efficacité</p> <p>Taux de réponse</p> <p>1<sup>er</sup> survie sans progression</p> <p>Survie médiane</p>	<p>34,8 %</p> <p>6,2 mois</p> <p>15,6 mois</p>	<p>44,8 %</p> <p>10,6 mois</p> <p>20,3 mois</p>	<p>0,004</p> <p>&lt; 0,001</p> <p>&lt; 0,001</p>
Effets indésirables		HTA, protéinurie, thrombose, perforations digestives, hémorragies	

\*IFL de Saltz : irinotécan et 5-FU/Leucovorin bolus toutes les semaines x 4 ; cycle toutes les 6 semaines

Une autre étude a permis d'évaluer l'association FOLFIRI + bévacizumab dans un sous-groupe de 57 patients et semble donner des résultats particulièrement prometteurs, puisqu'elle a permis d'obtenir, dans l'étude BICC-C, une survie médiane de 28 mois, survie encore jamais atteinte dans ce contexte. Cette survie a été comparée à 19,2 mois dans le sous groupe de patients recevant la combinaison bévacizumab-IFL.<sup>16,17</sup>

L'ajout de bévacizumab au FOLFIRI en première intention augmente donc le pourcentage de la réponse ainsi que la survie globale, ce qui confirme l'efficacité de la combinaison administrée selon le régime FOLFIRI, tout comme le régime IFL de Saltz et bévacizumab l'avait précédemment démontré.

Par ailleurs, toujours en première ligne de traitement, l'association du bévacizumab aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine permet également d'améliorer la survie sans progression. Ainsi, dans l'étude N<sup>o</sup>16966, Saltz et coll. ont évalué de manière aléatoire les bienfaits qu'apporte l'ajout de bévacizumab à un régime



XELOX (capécitabine-oxaliplatine) ou FOLFOX (5-FU-oxaliplatine) chez 1401 patients n'ayant pas reçu de prétraitement<sup>18</sup>. Malgré un taux de réponse antitumorale identique (38 %), la survie sans progression a été augmentée de 1,4 mois (8,0 contre 9,4 mois), de manière statistiquement significative. Il n'y avait cependant pas de différence significative sur le plan de la survie globale, qui s'élevait à 19,9 mois et à 21,3 mois respectivement pour les patients sous placebo et pour ceux recevant le bévacizumab. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour tenter d'expliquer l'amélioration de la survie sans progression, certes statistiquement significative mais plus modérée (+ 1,4 mois dans le groupe bévacizumab) par rapport à l'étude de Hurwitz (+ 4,4 mois dans le groupe bévacizumab)<sup>19</sup> :

- 1) la durée de traitement inférieure par bévacizumab et un arrêt trop précoce de ce dernier dans l'étude N°16966 ;
- 2) une action du bévacizumab moindre lorsqu'associé à un régime XELOX ou FOLFOX par rapport au 5-FU bolus du schéma IFL ;
- 3) une méthodologie différente pour mesurer la survie sans progression dans ces deux études.

SALTZ et coll. <sup>18</sup>	XELOX ou FOLFOX + Placebo	XELOX ou FOLFOX + Bévacizumab	p
Efficacité			
Taux de réponse*	38 %	38 %	0,99
1 <sup>e</sup> survie sans progression	8 mois	9,4 mois	0,0023
Survie médiane	19,9 mois	21,3 mois	0,077

\* Taux de réponse évalué selon un comité indépendant

Deux études de phase IV ont évalué différents régimes de chimiothérapie en combinaison avec le bévacizumab en première intention de traitement du cancer colorectal.

L'étude **BEAT** a été effectuée chez des patients avec un cancer colorectal métastatique et évaluait, en première intention de traitement, l'efficacité d'une chimiothérapie (au choix du prescripteur) associée au bévacizumab à raison de 5 mg/kg par dose aux 2 semaines. 1914 pts ont été recrutés dans l'étude et ont reçu de l'oxaliplatine (29%), de l'irinotécan (26%), du CAPOX (ou XELOX) (18%) ou du bévacizumab en monothérapie (16%). La survie médiane sans progression a été de 10,8 mois (IC 10,4 à 11,3 mois) et la survie médiane de 22,7 mois (IC 21,7 à 23,8 mois). Cette étude a confirmé que le bévacizumab améliorait significativement la survie lorsqu'ajouté à un régime de chimiothérapie utilisé pour traiter le cancer colorectal métastatique. La survie est demeurée constante peu importe le régime de chimiothérapie utilisé dans cette étude, suggérant que l'efficacité du bévacizumab ne soit pas reliée au régime de chimiothérapie utilisé.<sup>42</sup>

L'étude **BRITE** a quant à elle évalué 1953 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en première intention de traitement dans 248 centres américains. 1870 patients (96%) ont reçu le bévacizumab à raison de 5mg/kg aux 2 semaines associé à FOLFOX (56%), FOLFIRI (14%), IFL (10%), 5FU /leucovorin (7%), ou Capox (5%). 1093 patients ont reçu le FOLFOX et 279 patients ont reçu le FOLFIRI. La survie médiane sans progression était de 9,9 mois et la survie médiane de 22,9 mois. Le taux de survie à un an a été estimé à 74%. Ces résultats étaient similaires peu importe le régime de chimiothérapie utilisé.<sup>43</sup>

Les données démontrent donc que le FOLFOX et le FOLFIRI en association avec le bévacizumab peuvent être administrés en première intention de traitement. D'ailleurs, c'est ce que recommandent les regroupements d'experts, comme le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>20</sup>.

### 3.2 Traitement de seconde intention en association avec le bévacizumab

Le bévacizumab est efficace en deuxième ligne, comme le prouve l'étude comparant le FOLFOX à l'association FOLFOX + bévacizumab chez des patients en progression tumorale sous chimiothérapie à base d'irinotécan (mais n'ayant pas reçu de bévacizumab en première ligne)<sup>21</sup>. La médiane de survie globale était allongée, puisqu'elle passait de 10,8 mois à 12,9 mois avec l'adjonction du bévacizumab dans cette étude. Il est donc recommandé de prescrire du bévacizumab en même temps que la chimiothérapie aux patients qui n'en ont pas reçu en première ligne, à moins d'une contre-indication.

GIANTONIO et coll. <sup>21</sup>	FOLFOX-4 + Placebo	FOLFOX-4 + Bévacizumab	P
Efficacité			
Taux de réponse	8,6 %	22,7 %	< 0,0001
1 <sup>er</sup> survie sans progression	4,7 mois	7,3 mois	< 0,0001
Survie médiane	10,8 mois	12,9 mois	0,0011
Effets indésirables attribuables au bévacizumab		HTA, saignements, vomissements	

Par ailleurs, bien que les données d'efficacité ne soient pas disponibles avec FOLFIRI, elles sont disponibles pour la combinaison bévacizumab/IFL ou FOLFOX<sup>15,21</sup>. L'addition du bévacizumab à la chimiothérapie à base de 5-FU est également recommandée par le Cancer Care Ontario (CCO) pour les patients ayant un cancer colorectal avancé et recevant un traitement de seconde ligne s'ils n'ont pas reçu de bévacizumab en première intention<sup>22</sup>.

Quoique leur action soit plus ciblée que les chimiothérapies, les biothérapies antiangiogéniques ne sont pas dénuées d'effets morbides en rapport avec leur mécanisme d'action sur la cellule endothéliale. L'effet indésirable le plus fréquent du bévacizumab est l'hypertension artérielle parfois associée à une protéinurie asymptomatique. Les événements indésirables graves (perforations digestives, accidents thromboemboliques artériels, hémorragies) sont rares (2 % à 5 %) mais justifient des règles de prescription rigoureuses. Le rôle du *VEGF* dans la cicatrisation impose un délai d'au moins 28 jours entre un traitement anti-*VEGF* et une chirurgie. Cette restriction doit donc être intégrée dans la planification d'une intervention chirurgicale en cas de stratégie thérapeutique néoadjuvante<sup>23</sup>.

## SECTION 4 COMPARAISON ENTRE FOLFOX ET XELOX EN TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

La capécitabine (Xéloba<sup>md</sup>), une fluoropyrimidine orale, avait d'abord fait l'objet d'études de phase III pour une confirmation de son efficacité comparativement à la combinaison de 5-FU et LV en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique<sup>24,25</sup>. Par la suite, d'autres études ont été conduites afin de déterminer si la capécitabine pouvait remplacer la perfusion 5-FU/LV en association avec l'irinotécan ou l'oxaliplatine. L'étude de Köhne et coll. a comparé l'utilisation du régime FOLFIRI à celui utilisant la capécitabine à raison de 2000 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 14 jours (Xéliri ou Capiri)<sup>26</sup>. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de la survenue de huit décès non attribuables à une progression de la maladie chez les 85 patients enrôlés. Cette étude prévoyait également une répartition aléatoire des patients des deux groupes dans le but d'administrer du célecoxib à une certaine proportion des patients. Les investigateurs n'ont pu conclure définitivement sur la non-infériorité du protocole Xéliri comparativement au FOLFIRI en raison de la taille de l'échantillon et de l'interruption prématurée de l'étude. En regard de la toxicité, il faut mentionner que la diarrhée était plus fréquente dans le groupe Xéliri.

L'étude de phase III N<sup>o</sup> 16966 dont il a été question à la section précédente évaluait les patients traités selon un plan factoriel 2 x 2 : XELOX ± bévacizumab ou FOLFOX-4 ± bévacizumab<sup>18,27</sup>. Les deux objectifs poursuivis étaient de montrer la supériorité de l'association chimiothérapie + bévacizumab sur la chimiothérapie seule et la non-infériorité du XELOX par rapport au FOLFOX quant à la survie sans progression. Deux mille trente-quatre (2034) patients ont été inclus dans cette étude entre juin 2003 et février 2005 sans différence entre les groupes en ce qui concerne les principales caractéristiques cliniques et tumorales. Le premier objectif a été atteint, tel qu'il a été présenté dans la section précédente. Le second objectif a également été atteint, puisqu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes XELOX et FOLFOX-4 en regard de la survie sans progression, du taux de réponse et de la survie globale.

CASSIDY et coll. <sup>27</sup>	XELOX ± bévacizumab	FOLFOX-4 ± bévacizumab	HR (IC)
Efficacité			
Taux de réponse*	37 %	37 %	
1 <sup>e</sup> survie sans progression	8,0 mois	8,5 mois	1,04 IC [0,93-1,16]
Survie globale	19,8 mois	19,6 mois	0,99 IC [0,88-1,12]
Effets indésirables	Diarrhée, érythrodysesthésies mains-pieds	neutropénie	

\* Taux de réponse évalué selon un comité indépendant

Ainsi, le fait que le schéma XELOX ait été démontré non inférieur au FOLFOX-4 en termes de survie sans progression chez des malades atteints d'un cancer colorectal métastatique en première et en deuxième intention (avec ou sans bévacizumab) ouvre la porte à la prise en considération de ce choix qui tient compte de facteurs autres que l'efficacité antitumorale, tels que les considérations pharmacologiques, le profil d'effets indésirables, la qualité de vie ainsi que les considérations d'ordre économique<sup>18,27,28</sup>. Le concept de chimiothérapie orale avec XELOX est séduisant du fait de sa facilité d'emploi (absence d'accès veineux, traitement à domicile), mais ce traitement n'est pas dépourvu d'inconvénients (variations de l'observance spontanée et après toxicité, de l'absorption et de la biodisponibilité inter et intra-individuelle susceptibles de modifier la dose-intensité).

L'administration orale de la capécitabine permet d'éviter la pose d'un cathéter central chez environ 50 % des patients selon Scheithauer et coll.<sup>29</sup>. Le risque de thrombose et d'infection associé à l'utilisation

prolongée d'un cathéter veineux central s'en trouve ainsi réduit. Cependant, l'ampleur de l'économie prévue risque d'être atténuée lorsqu'il s'agit de traiter la population recevant l'oxaliplatine. D'une part, l'accès veineux est probablement déjà en place si un traitement de première intention à base de 5-FU/LV en perfusion a déjà été administré, et d'autre part, l'accès veineux pourrait devenir nécessaire, puisque l'oxaliplatine en soi peut être associé à une irritation vasculaire et à de la douleur lorsqu'il est administré à long terme par le moyen d'une veine périphérique. En effet, de Lemos et coll. ont fait état de vingt-cinq réactions d'extravasation ayant nécessité des traitements qui ont engendré, en contrepartie, des coûts supplémentaires et qui se sont avérés, par surcroît, controversés, puisque le traitement avec des compresses chaudes ou froides procurent autant de risques que de bienfaits lorsqu'on les utilise après une extravasation avec l'oxaliplatine<sup>30</sup>. Il n'en demeure pas moins que cette molécule orale s'avère une solution de rechange à la perfusion en cas de difficultés associées à la voie d'accès.

Le profil d'effets indésirables du XELOX est quelque peu différent par rapport aux protocoles standards de chimiothérapie de type FOLFOX<sup>31</sup>. On note, entre autres, une réduction de la neutropénie fébrile lors de l'utilisation de la capécitabine (1 % comparativement à 4 % avec le 5-FU en perfusion). Toutefois, le régime de comparaison établi avec FOLFOX-4 est un standard associé à un taux élevé de myélosuppression en raison des deux bolus de 5-FU inclus dans le régime. Des variations à ce régime, telles que FOLFOX-6 ou le FOLFOX-6 modifié utilisé dans nos CHU, réduisent le nombre de bolus. Ainsi, le taux de neutropénies fébriles pourrait être réduit, ce qui pourrait affaiblir l'avantage du régime XELOX en termes de toxicité hématologique. Par ailleurs, le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire associé à la capécitabine est un facteur limitant la dose. De plus, on se doit de surveiller la fonction rénale des patients, puisqu'une altération de cette fonction cause une augmentation de l'exposition systémique à la capécitabine et à ses métabolites de l'ordre de 25 % chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à grave comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, puisque son élimination est essentiellement rénale. D'autre part, le profil de toxicité du 5-FU est en partie déterminé par son mode d'administration. Les longues perfusions sont responsables de toxicités affectant les muqueuses (mucosite), ainsi que de toxicités cutanées (syndrome main/pied) et cardiaques (spasmes coronariens, troubles du rythme), alors que la myélosuppression est plutôt observée lors des injections en bolus. Les autres effets indésirables, tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée et l'alopécie, peuvent être observés quelle que soit la modalité d'administration du produit.

L'administration orale de la capécitabine accompagnée du schéma d'administration toutes les trois semaines du XELOX semble plus facile que l'administration du FOLFOX toutes les deux semaines et permet de libérer des chaises de traitement tout en diminuant le nombre de visites du patient. Toutefois, la sélection et l'encadrement des patients demeurent essentiels pour la prévention de la survenue d'effets indésirables significatifs en raison d'une mauvaise compréhension de la gestion des effets indésirables ou d'une « surobservance » thérapeutique. En effet, en dehors des consultations, les patients doivent développer des compétences de surveillance des effets toxiques de ce traitement par voie orale. Mais l'évaluation du degré d'intensité de ces effets n'est pas forcément claire pour tous. Les effets secondaires sont même parfois interprétés comme un signe d'efficacité du traitement. Ce lien entre l'efficacité et les effets indésirables occulte les effets de toxicité du traitement. Les patients ne sont alors pas conscients du fait qu'une signalisation tardive peut conduire à un arrêt prématuré et définitif du traitement. Un rapport d'étude sur la connaissance de la chimiothérapie orale par les patients indique que, parmi les patients favorisant la voie orale, plus de 50 % estiment que celle-ci procure moins d'effets indésirables et de toxicité, et à l'inverse, plus de 50 % des patients qui redoutent la voie orale craignent l'inefficacité, et 18 % craignent que le traitement par voie orale occasionne moins de surveillance de la part de leur équipe médicale<sup>32</sup>. Cette perception implique une augmentation appréciable du temps requis par le personnel de nos cliniques pour assurer le suivi externe de ces traitements prescrits à des patients parfois âgés et plus vulnérables<sup>33</sup>. Indépendamment du point de vue médical, on peut s'interroger sur le désir des malades. Dans une étude de préférence avec chassé-croisé, des patients traités pour un cancer colorectal ont reçu à la fois un traitement par voie orale et un traitement parentéral. Indépendamment de l'ordre de la séquence thérapeutique, 84 % des patients ont préféré le schéma oral<sup>34</sup>. Néanmoins, la contrainte d'une prise

médicamenteuse quotidienne n'a jamais été évaluée de façon comparative en termes d'observance, de tolérance et de qualité de vie, avec les chimiothérapies intraveineuses réalisées en clinique externe ou à domicile à l'aide de dispositifs de perfusion ambulatoires. Et plus encore, l'utilisation conjointe de molécules d'administration IV, comme dans le schéma XELOX, diminue d'avantage les bienfaits du traitement oral par la capécitabine. Seules des études prospectives de ce type pourraient permettre d'évaluer précisément l'intérêt d'un traitement oral par rapport à une administration parentérale.

Par ailleurs, peu d'articles à visée médicale, comparant les coûts directs et indirects qu'engendre un régime XELOX avec ceux liés à FOLFOX-6, ne sont disponibles pour le moment. Cassidy et coll. ont réalisé une analyse de coûts entre les régimes FOLFOX-4 et XELOX, qui a permis de démontrer une diminution des dépenses de santé grâce à une baisse du nombre de visites à l'hôpital, à un nombre moindre d'administrations intraveineuses et de perfusions continues, à une diminution du nombre de cathéters veineux centraux et à une réduction du nombre de complications nécessitant une hospitalisation pour les patients du groupe XELOX<sup>35</sup>. Chu et coll. estiment également que le régime combinant capécitabine et oxaliplatine est associé à une baisse des complications et à des coûts moindres que le régime impliquant le 5FU en perfusion<sup>36</sup>.

Dans le contexte des CHU du Québec, étant donné le coût des médicaments, l'utilisation d'un régime favorisant la capécitabine en première intention génère une dépense supplémentaire d'environ 1000 \$ pour le traitement d'un patient par rapport au protocole FOLFOX. Bien que le coût d'une cure incluant la capécitabine soit supérieur à celui d'une perfusion de 5-FU/LV, l'utilisation de ces traitements ambulatoires devrait permettre des économies substantielles, même si nous manquons d'études pharmaco-économiques adaptées au contexte québécois pour l'affirmer. Puisque les connaissances sont encore incomplètes en ce qui concerne les répercussions financières réelles pour les cliniques de nos CHU, il semble préférable de renoncer à évaluer du point de vue financier les différences entre les traitements en termes de surveillance, d'hospitalisations, de nombre de visites à la clinique, de temps nécessaire à la préparation et à l'administration du traitement, d'installation de cathéters centraux, d'utilisation des ressources médicales, de soins infirmiers et pharmaceutiques et de nécessité d'utilisation de médicaments concomitants.

### Coûts de XELOX par rapport à FOLFOX-6

	XELOX (cycle de 21 jours)	FOLFOX-6 (cycle de 14 jours)
<b>Posologie</b>	Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> jour 1 Xéloda 1000 mg/m <sup>2</sup> /j bid x 14 jours	Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> jour 1 Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1  5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> jour 1 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> perf. 46 h, j 1
<b>Coût des médicaments pour un traitement</b>	Oxali : 130 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 10,40 \$/mg = 2460,00 \$ Xéloda : 1000 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 2 doses/j x 14 j x 0,0127 \$/mg = 647,19 \$  <b>Coût total des médicaments :</b> 3107,19 \$ <b>Coût dispositif d'administration :</b> 000,00 \$ <b>TOTAL</b> 3107,19 \$	Oxali : 100 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 10,40 \$/mg = 1892,79 \$ LV : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,0265 \$/mg = 19,29 \$ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg = 2,91 \$ 5-FU : 2400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg = 17,47 \$  <b>Coût total des médicaments :</b> 1932,46 \$ <b>Coût dispositif d'administration :</b> 48,85 \$ <b>TOTAL</b> 1981,31 \$
	<b>Différence : 1125,88 \$ par traitement</b> (la différence serait de 1409,79 \$ par traitement si le protocole FOLFOX-6 modifié était utilisé)	
<b>Coût des médicaments pour 105 jours*</b>	Oxali : 130 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 10,40 \$/mg x 5,132 = 12 628 \$ Xéloda : 1000 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 2 doses/j x 14 j x 0,0127 \$/mg x 5,132 = 3321,39 \$  <b>Coût total des médicaments :</b> 15 949,39 \$ <b>Coût dispositif d'administration :</b> 000,00 \$ <b>TOTAL</b> 15 949,39 \$	Oxali : 100 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 10,40 \$/mg x 7,565 = 14319,03 \$ LV : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,0265 \$/mg x 7,565 = 145,94 \$ 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg x 7,565 = 22,03 \$ 5-FU : 2400 mg/m <sup>2</sup> x 1,82 m <sup>2</sup> x 0,004 \$/mg x 7,565 = 132,18 \$  <b>Coût total des médicaments:</b> 14619,18 \$ <b>Coût dispositif d'administration :</b> 369,55 \$ <b>TOTAL</b> 14 988,73 \$
	<b>Différence : 960,66 \$ pour 105 jours</b>	

Poids moyen = 70 kg SC moyenne = 1,82 m<sup>2</sup>

Coûts des médicaments :  
 Xéloda 500 mg = 6,34 \$ (0,0127 \$/mg)  
 5-FU 5 g /100 ml = 20,32 \$ (0,004 \$/mg)  
 Leucovorin (LV) 500 mg/50 ml = 13,24 \$ (0,0265 \$/mg)  
 Oxaliplatine (Oxali) 100 mg/20 ml = 1040,00 \$ (10,40 \$/mg)

\* Estimations basées sur 105 jours soit 5,132 traitements pour le régime XELOX administré toutes les 3 semaines et 7,565 traitements pour FOLFOX administré toutes les 2 semaines.  
 Source : octobre 2009 Contrat négocié Partagec

## SECTION 5. SITUATION DANS LES QUATRE CHU DU QUÉBEC RECOMMANDATIONS ET LIGNES DIRECTRICES DE DIFFÉRENTS GROUPES D'EXPERTS

---

### 5.1 Situation actuelle dans les quatre CHU du Québec<sup>8</sup>

Centre Hospitalier	Traitement favorisé en première intention
CHUM	FOLFOX-6 ou FOLFIRI (XELOX en solution de remplacement si FOLFOX ne peut être administré pour des raisons pratiques ou sociales)
CHUQ	FOLFIRI
CHUS	FOLFIRI
CUSM	FOLFIRI ou FOLFOX-6 modifié

### 5.2 Recommandations et lignes directrices d'experts

À la lumière des études publiées, on ne peut faire ressortir un choix clair entre l'irinotécan et l'oxaliplatine en première ligne de traitement. C'est d'ailleurs ce qui ressort des recommandations émises par les principaux organismes d'experts :

Le *Committee to evaluate Drugs* (CED) du *Cancer Care Ontario* (CCO) rembourse, en première ligne de traitement, le régime FOLFIRI en association avec Bévacicumab et recommande le régime FOLFOX+ Bévacicumab uniquement pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance au FOLFIRI<sup>22</sup>. Toutefois, le FOLFOX et le XELOX sont remboursés en première et seconde intention de traitement s'ils ne sont pas utilisés avec le Bévacicumab.

L'*European Medicines Agency* (EMA) recommande la séquence de traitement suivante pour le traitement du cancer colorectal métastatique : FOLFIRI et bévacicumab en première ligne de traitement et oxaliplatine en seconde intention. La capécitabine est également remboursée en solution de remplacement de l'administration intraveineuse du 5-fluorouracile et d'acide folinique dans le cadre d'une association à d'autres anticancéreux indiqués dans le traitement du cancer colorectal métastatique<sup>37</sup>.

Le régime XELOX figure parmi les options de traitement du cancer colorectal métastatique en première et seconde intention dans les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>20</sup>.

En date du 3 décembre 2009, Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'utilisation du régime XELOX dans le traitement du cancer colorectal métastatique à la suite de l'échec de la chimiothérapie d'association à base d'irinotécan<sup>38</sup>.

## **SECTION 6. CONCLUSION**

---

Étant donné les données probantes :

Est-il préférable d'utiliser le FOLFIRI avant le FOLFOX ou vice-versa ou encore de privilégier la voie orale grâce à l'utilisation du XELOX ?

Le choix de traitement du cancer colorectal métastatique doit tenir compte des facteurs pronostiques et des données probantes appuyant l'utilisation des différents agents. L'objectif du présent document était, outre de confirmer la valeur thérapeutique des diverses combinaisons de molécules pour cette indication, d'établir un parallèle en soulignant les avantages et inconvénients de chacun et non d'établir un guide de pratique. Le jugement du professionnel demeure la pierre angulaire dans le choix du traitement destiné à un patient en particulier, puisque le procédé dépend de la stratégie globale mise en œuvre pour le patient. Il n'est donc pas possible de répondre actuellement de manière simple et rigoureuse à la question soulevée et, de plus, l'analyse de l'ensemble du dossier suscite encore d'autres interrogations soulevées par la pharmacoeconomie notamment :

Quel schéma thérapeutique est le plus efficient dans le traitement du cancer colorectal métastatique pour un patient donné ?

L'efficacité théorique des schémas discutés préalablement a certes été démontrée dans un contexte d'essais cliniques contrôlés, mais qu'en est-il de l'efficacité en pratique, dans des conditions de soins de santé courants, où la sélection des patients est réalisée selon des critères moins stricts, où l'observance est différente et le suivi moins étroit ?

En outre, il convient de mentionner que les trois schémas de traitement utilisés pour traiter les patients atteints de cancer colorectal métastatique, à l'exception de la population atteinte de métastases hépatiques potentiellement résécables, sont équivalents en termes d'efficacité, mais qu'en termes de coût d'acquisition des médicaments, l'utilisation en première intention de l'oxaliplatine par rapport à l'irinotécan de même que la substitution de la capécitabine au 5-FU/LV en perfusion engendrent des coûts supplémentaires de l'ordre de 11000 \$ et de 1000 \$ respectivement par patient pour environ 3,5 mois de traitement. Par ailleurs, les différents profils de toxicité engendrés par les diverses combinaisons de traitement doivent être pris en considération au moment de la prescription d'un traitement à un patient en particulier. Il reste en effet que l'on traite une maladie métastatique habituellement incurable et que l'on doit trouver un équilibre entre l'efficacité et la toxicité cumulée chez le patient.

### **Recommandation du comité scientifique du PGTM :**

À la lumière de ces informations, si, pour un patient donné, la situation clinique ou le profil d'effets indésirables ne permettent pas de favoriser clairement un traitement plutôt qu'un autre, le CS suggère que les trois régimes puissent être utilisés en première intention de traitement du CCR métastatique. Le schéma FOLFOX devrait être utilisé en première intention de traitement en présence de métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables.

### **Recommandation du comité exécutif :**

Considérant le coût d'acquisition (près de 10X) plus important lié au FOLFOX et au XELOX et l'équivalence quant à l'efficacité du régime FOLFIRI, le comité exécutif du PGTM recommande en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, le régime FOLFIRI. Les régimes FOLFOX ou XELOX sont recommandés uniquement pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance au FOLFIRI ainsi qu'en présence de métastases hépatiques potentiellement résécables. Le bévacicumab pourra être ajouté au régime choisi selon les normes actuellement en vigueur au Québec.



## **SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS**

---

### **Auteur principal :**

Nathalie Marcotte, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

### **Réviseurs :**

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Letarte, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Réviseurs (comité scientifique PGTM) :**

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ) *(1ere version du document)*

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) *(1ere version du document)*

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Elaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire, hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Titre du document :**

Les schémas FOLFIRI, FOLFOX et XELOX en traitement de première intention du cancer colorectal métastatique

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 11 février 2010**

**Révisé et ré-approuvé par le comité scientifique du PGTM le 25 janvier 2011**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

### **Disponible sur le site web du PGTM :**

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

## SECTION 8. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer; Statistiques canadiennes sur le cancer 2009. Toronto : Société canadienne du cancer, 2009.
2. Conseil de lutte contre le cancer. Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda) dans le traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé 2004. CQLC-2004-09.
3. Tournigand C, Bengrine-Lefevre L. What are the new therapeutic strategies in metastatic colorectal cancer including biotherapies? *Revue de médecine interne* 2009; 30(5):411-5.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-7.
5. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2000;343(13):905-14.
6. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *JCO* 2000;18:2938-47.
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *JCO* 2004;22:23-30.
8. Communication verbale. Coordonnateurs PGTM des CHU du Québec.
9. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: A multicenter, randomized, phase II study. *Ann of Oncol* 2005;16(6):869-77.
10. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *JCO* 2005; 23:4866-75.
11. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *JCO* 2004;22:229-37.
12. Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: A review. *Ann Pharmacother* 2005; 39:128-35.
13. Sablin MP, Le Tourneau C, et al. Irinotécan et dysfonctions hépatiques. *Thérapie* 2007;62(2):111-5.
14. Santé et Services Sociaux. Circulaire ministérielle 2007-026. Utilisation du bévacicumab (Avastin<sup>md</sup>) dans les établissements de santé et de services sociaux pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Normes et pratiques de gestion. Octobre 2007.
15. 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.
16. Fuchs CS, Marshall J et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *JCO* 2008;26:698-90.
17. Fuchs CS, Marshall J et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *JCO* 2007;25(30):4779-86.
18. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized Phase III Study. *JCO* 2008;26(12):2013-9.
19. André T. Quels enseignements peut-on tirer des essais cliniques anti-angiogéniques de phase II et III dans les cancers colorectaux? *VEGF Actu* 2007;5:11-3. [www.john-libbey-eurotext.fr/fr/VEGF/VEGF1.../11-13](http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/VEGF/VEGF1.../11-13). Page consultée le 9 novembre 2009.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines oncology. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines). Page consultée le 9 novembre 2009.
21. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO* 2007;25:1539-44.
22. Cancer Care Ontario (CCO). Gastrointestinal Cancer Evidence-based Guidelines (PG). [www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10207](http://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10207). Page consultée le 9 novembre 2009.
23. Hoffmann-La Roche. Monographie d'Avastin<sup>md</sup>. Ontario, 28 janvier 2008.
24. Hoff PM, Ansari R et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) as first-line treatment in 650 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *JCO* 2001;19:2282-92.

25. Van Cutsem, Twelves C, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *JCO* 2001;19:4097-106.
26. Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008;19(5):920-6.
27. Cassidy J, Clarke, S et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *JCO* 2008;26:2006-12.
28. Rothenberg M, Cox V, Butts C, et al. Capécitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non inferiority trial. *Ann Oncol* 2008;19:1720-1726.
29. Scheithauer W, Cassidy J, Figer A et al, *JCO* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25(18S):4098.
30. De Lemos M, Walissen S. Management of extravasation oxaliplatin. *J Oncol Pharm Practice* 2005;11:159-60.
31. Taïeb J, Desramé J et al. Les fluoropyrimidines orales en oncologie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:231-9.
32. Colorectal Cancer Association of Canada. La chimiothérapie orale, une meilleure qualité de vie pour les patients. [www.colorectal-cancer.ca](http://www.colorectal-cancer.ca). Page consultée le 25 novembre 2009.
33. Regnier-Denois V, Poirson J, Chauvin F et al. Oral anti-cancer chemotherapy : social representations and medical practices. *Psycho-oncol* 2009;3:168-75.
34. Borner MM, Schoffski P et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomized crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:349-58.
35. Cassidy J, Schmoll HJ, Van Cutsem E. Pharmacoeconomic benefits of capecitabine based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *JCO* 2008;26(13):2226-7.
36. Chu E. Pharmacoeconomic benefits of capecitabine-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *JCO* 2008;26(13):2224-6.
37. European Medicines Agency (EMA). [www.ema.europa.eu/humandocs](http://www.ema.europa.eu/humandocs). Page consultée le 9 novembre 2009.
38. Santé Canada. Notice of compliance information. [www.hc-sc.gc.ca/dhp\\_mps/alt\\_formats](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp_mps/alt_formats). Page consultée le 14 décembre 2009.
39. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:1082-8.
40. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845-53.
41. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-72.
42. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. (First BEAT investigators). Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20(11):1842-7. Epub 2009 Apr 30.
43. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, 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):329-39. Epub 2010 Aug 20.