



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

OXALIPLATINE

Pour le traitement adjuvant du cancer du côlon

Évaluation complète

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 30 septembre 2005

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	5
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	6
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	8
3.1 MÉCANISME D'ACTION	8
3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
3.2.1 Dose adulte	8
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.1 PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.2 INTERACTIONS MAJEURES RECONNUES ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS	9
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	10
5.1 ÉTAT DE LA LITTÉRATURE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU CÔLON	10
5.2 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE RETENUE	10
5.3 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	11
5.4 NOMBRE DE PATIENTS À TRAITER	11
5.4.1 Nombre de patients à traiter pour prévenir un événement	11
5.4.2 Nombre de patients à traiter pour causer un événement	11
5.4.3 Combinaison du "NNT" et de la possibilité de survenue d'événements indésirables	12
5.5 TABLEAU SOMMAIRE DE L'ÉTUDE RETENUE	13
5.6 ÉTUDES NON-RETENUES DISPONIBLES SOUS FORME D'ABRÉGÉS UNIQUEMENT	14
5.7 ÉTUDES À VENIR	14
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	15
6.1 EFFETS INDÉSIRABLES	15
6.2 PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS	16
6.2.1 Précautions	16
6.2.2 Contre-indications	16
6.2.3 Réductions de dose	16
6.3 DONNÉES DISPONIBLES DANS LA GROSSESSE	17
6.4 DONNÉES DISPONIBLES DANS L'ALLAITEMENT	17
SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	18
7.1 COÛTS D'ACQUISITION POUR LES HÔPITAUX	18
7.2 CALCUL DE L'IMPACT BUDGÉTAIRE POUR LES CHUS	18
7.3 DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	18
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	19
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	21
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	22
ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	25
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	26
ANNEXE 3 SOMMAIRE DES LIGNES DIRECTRICES DU NCCN	28
ANNEXE 4 SOMMAIRE DE L'ÉTUDE C-07 DU NSABP	29
ANNEXE 5 ÉVALUATION DE L'ÉTUDE MOSAIC	30

RÉSUMÉ

Le traitement local du cancer du côlon consiste en une résection chirurgicale complète de la tumeur. Lors d'ajout de chimiothérapie adjuvante, le fluorouracil combiné au leucovorin a été, au cours des dernières années, le traitement standard du cancer du côlon de stade III et demeure controversé pour les cancers du côlon de stade II.⁽¹⁾ Une récente méta-analyse illustre les avantages conférés par une chimiothérapie adjuvante à base de fluorouracil avec une survie sans récurrence à 5 ans de 55% vs 67% ($p < 0.0001$) et une survie à 5 ans de 64% vs 71% ($p < 0.0001$) pour les groupes chirurgie et chirurgie + chimiothérapie respectivement.⁽²⁾ Les résultats de l'étude MOSAIC (40% stade II et 60% stade III) publiés en 2004⁽³⁾ et mis à jour en 2005⁽⁴⁾ présentés dans le tableau ci-dessous sont à la base de la présente évaluation de l'ajout de l'oxaliplatine au fluorouracil / leucovorin pour le traitement adjuvant du cancer du côlon.

	Traitement standard Fluorouracil (5FU)/leucovorin(L) LV5FU2 n=1123 (tous les patients. Stades II et III)	Nouvelle alternative 5FU/L + oxaliplatine FOLFOX4 n=1123 (tous les patients. Stades II et III)	
Posologie	L 200 mg/m ² ; en 2 heures suivi de 5FU bolus 400 mg/m ² ; suivi d'une perfusion de 22 heures de 5FU 600 mg/m ² X 2 jours consécutifs. Séquence répétée aux 14 jours pour 12 cycles	Même posologie que 5FU/L auquel on ajoute l'oxaliplatine 85 mg/m ² au jour 1. Séquence répétée aux 14 jours pour 12 cycles	
Évidences cliniques (suivi de 4 ans)			Statistique (IC 95%)
Survie sans récurrence (Stades II et III)	69,3%	75,2%	RC= 0,77 (0,65-0,90)
Stades II	81,3%	85,1%	RC= 0,82 (0,60-1,13)
Stades III	61,0%	69,7%	RC= 0,75 (0,62-0,89)
Survie globale* (Stades II et III)	82,8%	84,9%	RC=0,91 (0,75-1,11)
Stades III	80,2%	77,0%	ND
Neutropénie ≥ gr 3	4,7%	41%	
Neutropénie fébrile	0,2%	1,8%	
Neuropathie gr 3	0%	12,4 %	
Autre cancer suite au traitement	3,6%	4,0%	
Coûts par cycle / coûts totaux	46\$ / 552\$	1492\$ / 17 904\$	

*Les données pour les stades II uniquement ne sont pas disponibles. ND= non-disponible; RC= rapport de cotes

Recommandation PGTM :

- ◆ Pour les patients présentant un cancer du côlon de stade III, le FOLFOX4 est une option de chimiothérapie adjuvante suite à une résection complète de la tumeur.
- ◆ Pour les patients présentant un cancer du côlon de stade II, une évaluation au cas par cas du risque de récurrence est nécessaire. Le FOLFOX4 ne devrait pas être considéré une option standard de chimiothérapie adjuvante suite à une résection complète de la tumeur, le risque de récurrence étant généralement faible. Le FOLFOX4 pourrait cependant être envisagé pour les patients de stade II à risque élevé de récurrence (histologie faiblement différenciée, invasion lymphovasculaire péri-tumorale, perforation du côlon au site tumoral, obstruction du côlon, échantillonnage des ganglions inadéquat). Ces critères de risque élevé sont basés sur les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN, voir annexe 3).

Faits à considérer :

- ◆ Pour les patients atteints de cancer du côlon de stade II ou III, le FOLFOX4, en traitement adjuvant a démontré, avec un suivi de 4 ans, une survie sans récurrence de 75,2% par rapport à 69,3% pour le fluorouracil / leucovorin, une différence absolue de 5,9% (RC=0,77; IC95%:0,65-0,90).
- ◆ Les données (préliminaires) ne démontrent pas d'avantage de survie pour l'instant.
- ◆ Le British Columbia Cancer Agency (BCCA) restreint l'utilisation de l'oxaliplatine aux patients de stade III uniquement.
- ◆ L'ajout de l'oxaliplatine amène une toxicité supplémentaire principalement au niveau des neuropathies sensorielles et de la neutropénie.
- ◆ L'ajout de l'oxaliplatine amène des coûts additionnels importants. Le traitement d'un patient (12 cycles) est de 552\$ avec le fluorouracil/leucovorin par rapport à 17 904\$ avec le FOLFOX4.
- ◆ L'oxaliplatin n'a pas obtenu l'avis de conformité de Santé Canada. Le produit est accessible par l'intermédiaire du programme d'accès spécial de Santé Canada.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Le cancer du côlon et rectum fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués mondialement. En terme d'incidence, il occupe, au Québec et au Canada, le troisième rang, chez l'homme derrière les cancers de la prostate et du poumon et, chez la femme derrière le cancer du sein et du poumon. Le nombre de nouveaux cas qui seront diagnostiqués au Québec en 2005 est estimé à 5000. En terme de mortalité, le cancer du côlon et du rectum occupe le deuxième rang derrière le cancer du poumon. Il est estimé que 2350 personnes décèderont, au Québec, d'un cancer colorectal en 2005.⁽⁵⁾

Cette analyse de la littérature est une évaluation des données probantes (efficacité, innocuité et coûts) pour l'utilisation de l'oxaliplatine en traitement adjuvant du cancer du côlon. L'oxaliplatine est déjà utilisée dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec pour le traitement du cancer du côlon métastatique.

L'oxaliplatine bénéficie d'un statut particulier au Canada puisqu'elle est disponible seulement via le Programme d'accès spécial de Santé Canada bien qu'utilisée régulièrement pour le traitement du cancer du côlon métastatique.

Le PGTM, de par sa méthodologie, inclut uniquement les études publiées dans ses évaluations. La publication d'une étude est jugée essentielle à l'analyse complète des résultats. Les études répondant à tous les critères d'inclusion à l'exception de la publication complète sont par contre mentionnées afin de faciliter un suivi de la publication éventuelle.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Oxaliplatine
Nom commercial	Le médicament n'est pas approuvé par Santé Canada. Eloxatin^R aux États-Unis et en Europe.
Forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Solution lyophilisée pour injection. Fliale de 50 mg, et de 100 mg
Nom du manufacturier	Sanofi-Aventis
Classe pharmacologique	Antinéoplasique (10:00)

Statut du médicament auprès de certaines agences réglementaires

	Indications	Date d'approbation
Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada ⁽⁶⁾	Non approuvé par Santé Canada. Disponible par le programme d'accès spécial.	NA
Information médicale du manufacturier	Non approuvé par Santé Canada. Disponible par le programme d'accès spécial.	NA
Food and Drug Administration (FDA) (États-Unis) ⁽⁷⁾	Eloxatin ^R utilisé en combinaison avec une perfusion de 5-FU/leucovorin est indiqué pour le traitement adjuvant de patients ayant un cancer du côlon de stade III qui ont eu une résection complète de leur tumeur primaire. L'indication est basée sur une amélioration de la survie sans récurrence, sans aucune amélioration démontrée de la survie globale après un suivi moyen de 4 ans. Également approuvé pour le traitement du cancer colorectal avancé.	2004/11/04
Communauté Européenne (CE) ⁽⁸⁾	L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracil et le leucovorin est indiquée dans le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale.	Septembre 2004

L'oxaliplatine bénéficie d'un traitement particulier au Canada puisqu'elle est disponible seulement via le Programme d'accès spécial de Santé Canada. La compagnie Sanofi-Aventis, responsable de la commercialisation du produit au Canada, n'a pas soumis de demande d'avis de conformité à Santé Canada.

Statut du médicament auprès de certaines agences gouvernementales canadiennes :

	Indications
Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)^(9, 10)	Non inscrit. L'oxaliplatine n'a pas d'avis de conformité de Santé Canada, une condition à l'inscription à la liste.
Processus commun d'évaluation des médicaments (PCEM)⁽¹¹⁾	Non inscrit. L'oxaliplatine n'a pas d'avis de conformité de Santé Canada, une condition à la demande de révision.
British Columbia Cancer Agency (BCCA)⁽¹²⁾	Approuvé pour les patients de stade III uniquement.
Cancer care Ontario (CCO)⁽¹³⁾	Aucune indication pour le traitement adjuvant n'a été identifiée sur le site internet. Un guide de pratique est en développement au niveau du cancer colorectal avancé.

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action^(7, 14)

L'oxaliplatine fait partie, avec le cisplatine et le carboplatine, de la classe des organoplatines. Il s'agit d'agents dits non spécifiques à la phase de réplication de la cellule. Les organoplatines sont inclus dans la catégorie des agents alkylants. Une activation non enzymatique de la molécule est essentielle pour l'activité antinéoplasique. La molécule activée se lie de façon covalente aux bases (guanines adjacentes; adénines et guanine adjacentes et guanines séparées par un nucléotide) de l'acide désoxyribonucléique (ADN) empêchant ainsi la réplication et la transcription.

3.2 Posologie et administration

Comme le médicament n'est pas approuvé au Canada les posologies adulte citées ci-dessous proviennent d'études publiées.⁽³⁾

3.2.1 Dose adulte

La posologie suivante provient de l'étude MOSAIC.⁽³⁾ Cette posologie est connue sous le nom de FOLFOX4.

Perfusion en 2 heures de 200 mg/m² de leucovorin suivi d'un bolus de 400 mg/m² de 5-FU puis d'une perfusion en 22 heures de 600 mg/m² de 5-FU, le tout répété en 2 jours consécutifs. Chaque cycle est répété aux 14 jours pour un total de 12 cycles. Au jour 1 de chaque cycle on ajoute, simultanément au leucovorin, une perfusion de 85 mg/m² d'oxaliplatine.

Pour le traitement adjuvant, une posologie alternative avec administration du 5-FU en bolus a également été étudiée lors de l'étude C-07 du NSABP.⁽¹⁵⁾ Cette posologie est connue sous le nom de FLOX. L'administration en perfusion de 5-FU est présentement préférée à l'administration en bolus.

FLOX
Perfusion en 2 heures de leucovorin 500 mg/m² suivi d'un bolus de 500 mg/m² de 5-FU à chaque semaine pour 6 semaines consécutives. L'administration est répétée aux 8 semaines pour un total de 3 cycles. L'oxaliplatine 85 mg/m² est ajouté aux semaines 1, 3 et 5 de chaque cycle.

Le FOLFOX6 est une posologie alternative étudiée dans le contexte de l'administration de l'oxaliplatine pour le traitement du cancer du côlon métastatique. Cette posologie est intéressante en raison de sa facilité d'administration mais n'a pas été étudiée en traitement adjuvant.

FOLFOX6^(16, 17) :

Perfusion en 2 heures de 400 mg/m² de leucovorin suivi d'un bolus de 400 mg/m² de 5-FU puis d'une perfusion en 46 heures de 2400 à 3000 mg/m² de 5-FU. Chaque cycle est répété aux 14 jours pour un total de 12 cycles. Au jour 1 de chaque cycle on ajoute, simultanément au leucovorin, une perfusion de 100 mg/m² d'oxaliplatine.

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques^(7, 14)

Paramètre	Valeurs adultes
Biodisponibilité	NA
T ½ (heures, élimination triphasique)	
T ½ α	0,43
T ½ β	16,8
T ½ γ	391
Temps pour atteindre l'équilibre	NA
Liaison protéine plasmatique (principalement albumine et gamma globulines)	90%
Volume distribution (litres)	440
Concentration plasmatique (Pic) 85 mg/m ² (perfusion de 2 heures)	0,814 ug/ml
Concentration plasmatique (creux)	NA
Surface sous la courbe	NA
Métabolisme	Biotransformation non enzymatique rapide et extensive résultant en la formation de molécules cytotoxiques contenant des organoplatines et des molécules non cytotoxiques
Élimination	Principalement rénale

NA= non-applicable

4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués^(7, 14)

Warfarine : rapports de cas d'augmentation du ratio normalisé international (RNI) et du temps de prothrombine, quelque fois associée à une hémorragie chez des patients recevant du 5-FU/leucovorin/oxaliplatine conjointement avec un anticoagulant. L'interaction implique le fluorouracil et l'anticoagulant.

Médicaments néphrotoxiques : interaction potentielle puisque l'oxaliplatine est excrétée principalement par la voie rénale.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 : l'oxaliplatine n'est pas métabolisée par et n'inhibe pas le cytochrome P450.

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 État de la littérature dans le traitement adjuvant du cancer du côlon

Le traitement local du cancer du côlon consiste en une résection chirurgicale complète de la tumeur. Un peu moins d'un tiers des patients présenteront une atteinte ganglionnaire (stade III) tandis qu'environ un quart des patients n'auront aucun ganglion affecté (stade II). Les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III ont 50 à 60% de chance de récurrence tandis que la plupart des patients atteints d'un cancer de stade II ont un meilleur pronostic.⁽¹⁾

Depuis 1996, le fluorouracil, combiné au leucovorin et administré pour une période de 6 à 8 mois, est le traitement adjuvant standard du cancer du côlon de stade III.⁽¹⁸⁾ Par ailleurs, le traitement des patients atteints de cancer du côlon de stade II demeure controversé, aucune étude à ce jour n'ayant démontré de différence absolue, au niveau de la survie globale, supérieure à 5%.⁽¹⁾

Une récente méta-analyse regroupant 7 études randomisées a comparé la chirurgie à la chirurgie suivie d'un traitement à base de 5-FU chez des patients présentant un cancer du côlon de stades II ou III (respectivement 44% et 56%). L'analyse démontre une survie sans récurrence à 5 ans de 55% vs 67% ($p < 0.0001$; RC = 0,70 (IC 95%, 0,63-0,78) et une survie à 5 ans de 64% vs 71% ($p < 0.0001$; RC=0,74 (IC 95%, 0,66-0,83) pour les groupes chirurgie et chirurgie + chimiothérapie adjuvante respectivement.⁽²⁾

La capecitabine, un pro-médicament de la classe des fluoropyrimidines, administrée per os, a récemment obtenu l'approbation de la FDA pour son utilisation dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade C (classification de Dukes, équivalent à stade III de la classification TNM) lorsque le traitement avec une fluoropyrimidine seule est préféré.⁽¹⁹⁾ Cette approbation est basée principalement sur les données de l'étude X-ACT qui a inclut des patients de stades III uniquement.⁽²⁰⁾

Les résultats sont décevants pour le traitement adjuvant du cancer du côlon par l'irinotécan, un médicament avec une efficacité démontrée pour le traitement du cancer métastatique. Lors de deux études majeures (CALGB 89803 et PETACC 3)^(21, 22) aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée au niveau de l'issue primaire.

L'oxaliplatine a également démontré une efficacité dans le cancer du côlon métastatique et est, en association avec le 5-FU et le leucovorin (FOLFOX), l'un des traitements de première intention pour cette population de patients.^(17, 23-27) L'utilisation de l'oxaliplatine pour le traitement adjuvant du cancer du côlon est l'objet de la présente évaluation.

5.2 Description de l'étude retenue

L'étude MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer), randomisée, ouverte, multicentrique, a évalué 2246 patients ayant reçu le traitement standard de 5-FU / leucovorin (LV5FU2) ou ce même traitement standard auquel on ajoutait l'oxaliplatine (FOLFOX4) pour une durée de six mois, soit 12 cycles de traitement. L'étude a été publiée en 2004⁽³⁾ après un suivi médian de 37.9 mois et les données obtenues après un suivi médian de 48.6 mois ont été présentées lors de la conférence 2005⁽⁴⁾ de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). L'issue primaire était la survie sans récurrence à 3 ans, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et une récurrence ou le décès. Seules les tumeurs colorectales étaient considérées des récurrences. Les issues secondaires étaient la survie globale et l'innocuité. Quarante pour cent des patients étaient de stades II et 60% de stade III. Au

niveau du nombre de cycles reçus, 74.7% des patients du groupe FOLFOX4 et 86.5 % du groupe LV5FU2 ont reçu les 12 cycles prévus tandis que le nombre médian de cycles était de 12 dans les 2 groupes. Au niveau de l'efficacité, pour l'objectif primaire, 75,2% et 69,3% des patients étaient en vie et sans récurrence dans les groupes FOLFOX et LV5FU2 respectivement. Les données d'efficacité plus détaillées sont présentées à la section 5.4. Au niveau de l'innocuité les patients du groupe FOLFOX ont développé plus de paresthésie de grade 3 (12,4% vs 0,2%) et de neutropénie de grade 3 ou 4 (41,1% vs 4,7%) que les patients du groupe LV5FU2. Les données complètes d'innocuité sont présentées à la section 6.

Les résultats de l'issue primaire de survie sans récurrence démontrent un avantage de survie statistiquement significatif pour les patients de stade III mais non statistiquement significatif pour les patients de stade II. Un test d'interaction réalisé pour vérifier si les résultats étaient différents pour les patients de stade II vs III n'a pas démontré d'interaction significative, $p=0,77$.

5.3 Évaluation de la qualité méthodologique

Un possible biais de performance a été noté pour l'étude MOSAIC^(3, 4) puisque l'étude n'était pas à l'aveugle. Il s'agit d'un devis habituel pour une étude du domaine de l'oncologie. L'évaluation a conclu à l'absence de biais de sélection, de confusion, de détection et d'abandon.

5.4 Nombre de patients à traiter

5.4.1 Nombre de patients à traiter pour prévenir un événement (Number needed to treat (NNT))

Un calcul du nombre de patients à traiter pour prévenir un événement à partir des données de survie sans récurrence, avec un suivi de 4 ans, donne un résultat de 17.

Ce même calcul à partir des données de survie (non statistiquement significatives) donne un résultat de 48.

5.4.2 Nombre de patients à traiter pour causer un événement (number needed to harm (NNH))

Une valeur informative est le nombre de patients traités en fonction de la survenue d'événements indésirables. L'interprétation de ce chiffre peut se faire de cette façon : lorsque l'on traite (NNH) patients par le FOLFOX4, 1 patient de plus va probablement développer l'événement indésirable que si ces patients avaient été traités par le 5-FU/leucovorin.

- ◆ Paresthésie (grade 3 :perte sensorielle sévère objective ou paresthésie qui affecte la fonction) : 8 (interprétation : lorsque l'on traite 8 patients par le FOLFOX4, 1 patient de plus va probablement développer une paresthésie de grade 3 que s'il avait reçu du 5-FU/leucovorin)
- ◆ Neutropénie (grade 3 ou 4) : 2,7
- ◆ Neutropénie avec fièvre ou infection : 63
- ◆ Diarrhée (grade 3 ou 4) : 24
- ◆ Vomissements (grade 3 ou 4) : 23

5.4.3 Combinaison du "NNT" et de la possibilité de survenue d'événements indésirables

Une autre valeur intéressante combine les concepts de "NNT" et "NNH" et illustre le nombre d'événements indésirables qui surviendront probablement lorsque l'on traite un nombre suffisant de patients pour prévenir un événement.

Le nombre de patient à traiter pour prévenir une récurrence à 4 ans est de 17. Le nombre de patients à traiter pour prévenir un décès à 4 ans est de 48. Pour prévenir une récurrence ou un décès de plus dans le groupe FOLFOX4 que dans le groupe contrôle, X patients supplémentaires présenteront probablement l'événement indésirable (EI).

Événement indésirable	Récurrence	Décès
	# patients présentant l'EI lorsque l'on traite 17 patients	# patients présentant l'EI lorsque l'on traite 48 patients
Paresthésie (grade 3)	2,1	5,9
Neutropénie (grade 3 ou 4)	6,2	17,5
Neutropénie avec fièvre ou infection	0,3	13,1
Diarrhée (grade 3 ou 4)	0,7	33,3
Vomissements (grade 3 ou 4)	0,7	35,4

5.5 Tableau sommaire de l'étude retenue

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie	Résultats (5-FU / L / O cité avant 5-FU / L)	Effets indésirables
André ⁽³⁾ 2003, de Gramont ⁽⁴⁾ 2005	2246	<input type="checkbox"/> Sélection <input type="checkbox"/> Confusion <input checked="" type="checkbox"/> Performance <input type="checkbox"/> Détection <input type="checkbox"/> Abandon	Randomisée Ouverte Multi-centrique	- 18-75 ans - Tx débuté ≤ 7 sem. post chirurgie - Stade II (T3 ou T4, N0, M0) ou - Stade III (tout T, N1 ou N2, M0) - KPS ≥ 60	5-FU / L L 200 mg/m ² (perfusion 2 h.) suivi de 5-FU 400 mg/m ² (bolus) puis de 5-FU 600 mg/m ² (perfusion en 22 heures) répétée 2 jours consécutifs. Chaque cycle est répété aux 14 jours pour un total de 12 cycles. 5-FU / L / O Idem à ci-dessus avec au jour 1 de chaque cycle oxaliplatine 85 mg/m ² (perfusion 2 h).	Résultats avec 4 ans de suivi <u>Issue primaire</u> : survie sans récurrence : 75,2% vs 69,3% (RC=0,77; IC95% : 0,65-0,90) <u>Issues secondaires</u> : -Survie globale : 84,9% vs 82,8% (RC=0,91; IC95% : 0,75-1,11) -Patients en vie avec récurrence : 7,4% vs 11,9% <u>Survie sans récurrence selon le stade</u> -Stades II : RC= 0,82 (IC95% 0,60-1,13) -Stades III : RC=0,75 (IC95% 0,62-0,89)	Voir section 6

5-FU= fluorouracil; KPS= Karnofsky performance status; L=leucovorin; O=oxaliplatine

5.6 Études non-retenues disponibles sous forme d'abrégés uniquement

Les résultats de l'étude du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-07 ont été présentés au congrès de l'ASCO en 2005.⁽¹⁵⁾ Ces résultats sont présentés sous la forme d'un tableau sommaire à l'annexe 4.

Les résultats d'innocuité d'une étude comparant la capecitabine et l'oxaliplatine au 5-FU (bolus) et leucovorin ont été présentés au congrès de l'ASCO en 2005.⁽²⁸⁾ Les auteurs mentionnent que les résultats d'efficacité devraient être disponibles à la fin 2007.

Les résultats d'innocuité d'une étude comparant l'oxaliplatine combinée au 5-FU et leucovorin au 5-FU et leucovorin ont été présentés au congrès de l'ASCO en 2002.⁽²⁹⁾ Une recherche de Medline a permis d'identifier une publication dans la revue *Onkologie* avec présentation de résultats au niveau de l'innocuité uniquement selon l'abrégé en anglais.⁽³⁰⁾

5.7 Études à venir

Le FOLFOX4 est maintenant l'un des traitements de référence de nouvelles études majeures de phase III en cours pour le traitement adjuvant du cancer du côlon.

Une recherche a été réalisée sur le site Internet du National Cancer Institute (www.nci.nih.gov/Search/SearchClinicalTrialsAdvanced.aspx) pour identifier des études répondant aux critères de la présente évaluation. La recherche a été effectuée avec les mots clés : oxalato (1r,2r-cyclohexanediamine)platinum(ii), oxalato (trans-1-1,2-diaminocyclohexane)platinum(ii), oxalatoplatin, oxalatoplatinum, oxaliplatin, oxaliplatin, eloxatin, eloxatine et études de phases III et IV.

Les études suivantes ont été identifiées :

Titre: phase III randomized study of adjuvant chemotherapy comprising fluorouracil, leucovorin calcium, and oxaliplatin with versus without bevacizumab in patients with resected stage II or III adenocarcinoma of the colon.

Protocole: NSABP-C-08; NCT00096278

Nombre de patients prévus: 2632

Titre: phase III randomized study of adjuvant oxaliplatin, leucovorin calcium, and fluorouracil (folfox-4) versus bevacizumab and folfox-4 versus bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine in patients with high-risk stage II or stage III colon cancer

Protocole: UCLA-0412086-01; ROCHE-BOL7920a; NCT00112918

Nombre de patients prévus: 3450

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables

Les données sont tirées de l'étude MOSAIC⁽³⁾

Effets indésirables*	5-FU / leucovorin / oxaliplatine (%)		5-FU / leucovorin (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Paresthésie	12,4	NA	0,2	NA
Neutropénie	28,8	12,3	3,7	1,0
Neutropénie avec fièvre ou infection	1,4	0,4	0,1	0,1
Thrombocytopénie	1,5	0,2	0,2	0,2
Anémie	0,7	0,1	0,3	0,0
Nausée	4,8	0,3	1,5	0,3
Diarrhée	8,3	2,5	5,1	1,5
Vomissement	5,3	0,5	0,9	0,5
Stomatite	2,7	0	2,0	0,2
Peau (incluant le syndrome palmo-plantaire)	1,4	0,6	1,7	0,7
Alopécie	NA	NA	NA	NA
Réaction allergique	2,3	0,6	0,1	0,1
Thrombose ou phlébite	1,0	0,2	1,7	0,1

NA= non-applicable

*Grades selon le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 1.0

Pour les décès possiblement attribuables au traitement, six (0,5%) patients dans chacun des groupes sont décédés dans l'intervalle entre le début du traitement et le mois suivant l'arrêt du traitement dont 3 patients dans chacun des groupes durant les premiers 60 jours de traitement.

À 18 mois de suivi, 76,3% des patients ne présentaient aucun symptôme neurosensoriel (grade 0); 19,8% présentaient des symptômes de grade 1 (perte de réflexes du tendon profond ou légère paresthésie); 3,4% des symptômes de grade 2 (perte sensorielle objective, légère à modérée et paresthésie modérée; et 0,5% des symptômes de grade 3 (perte sensorielle sévère objective ou paresthésie qui affecte la fonction).⁽³⁾

L'oxaliplatine est associée à 2 types de neuropathies⁽⁷⁾ :

- ◆ Aiguë, réversible, principalement périphérique, sensorielle. Apparaît quelques heures à 1 à 2 jours suivant la dose. Disparaît habituellement à l'intérieur de 14 jours et réapparaît lors de ré-administration. Symptômes de paresthésie, dysesthésie et hypoesthésie au niveau des mains, pieds, région péri-orale et gorge.
- ◆ Persistante, principalement périphérique, sensorielle. Symptômes de paresthésie, dysesthésie et hypoesthésie mais peut également inclure des déficits au niveau de la proprioception qui peuvent interférer avec les activités de la vie quotidienne (écrire, attacher des boutons, avaler et difficulté à la marche en raison de l'altération de la proprioception).

6.2 Précautions et contre-indications^(7, 14, 31)

6.2.1 Précautions

- ◆ Réaction d'hypersensibilité, semblable aux réactions observées avec autres organoplatines, pouvant causer un rash, urticaire, prurit et plus rarement une dyspnée, bronchospasme, et hypotension. Peut se produire dans les minutes suivant l'administration. L'épinéphrine, les corticostéroïdes, les antihistaminiques et les bronchodilatateurs sont alors utilisés en traitement. Selon la gravité de la réaction, une prémédication peut être utilisée lors des administrations subséquentes. L'oxaliplatine doit être cessée en présence d'anaphylaxie ou de réaction de grade 3 ou 4.
- ◆ Dysesthésie laryngopharyngée caractérisée par une perte de sensation de respiration sans évidence de détresse respiratoire. Peut être exacerbée par une exposition au froid. La perfusion doit être cessée.
- ◆ L'administration de glace en prévention de la mucosite doit être évitée durant la perfusion et dans les quelques jours qui suivent.
- ◆ Interrompre le traitement à l'oxaliplatine si des symptômes de fibrose pulmonaire se développent.
- ◆ Toxicité hépatique : dans l'étude MOSAIC des augmentations des transaminases (57% vs 34%) et de la phosphatase alcaline (42% vs 20%) ont été observées plus fréquemment dans le groupe FOLFOX4 que 5-FU/leucovorin.
- ◆ Extravasation : produit irritant.
- ◆ Précautions habituelles de manipulation pour les médicaments de chimiothérapie.

6.2.2 Contre-indications

- ◆ Patients avec une histoire précédente d'allergie à l'oxaliplatine ou autres organoplatines.

6.2.3 Réductions de dose

La monographie américaine⁽⁷⁾ suggère les réductions de doses suivantes :

- ◆ Neuropathie de grade 2 persistante : envisager une réduction de dose de l'oxaliplatine à 75 mg/m².
- ◆ Neuropathie de grade 3 persistante : envisager l'arrêt de l'oxaliplatine. Le 5-FU/leucovorin peut être continué
- ◆ Suite à une toxicité : gastrointestinale de grade 3/4 OU neutropénie de grade 4 OU thrombocytopenie de grade 3/4, il est recommandé de réduire la dose d'oxaliplatine à 75 mg/m², le bolus de 5-FU à 300 mg/m², et la perfusion continue à 500 mg/m². Le prochain cycle devrait être retardé jusqu'à neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et les plaquettes $\geq 75 \times 10^9/L$.

6.3 Données disponibles dans la grossesse

L'oxaliplatine est un agent cytotoxique avec un poids moléculaire assez faible pour permettre le passage transplacentaire passif. Aucune étude de tératologie n'a été publiée à notre connaissance. La monographie mentionne une étude animale qui a démontré chez les embryons de rats une mortalité développementale augmentée et des effets négatifs sur la croissance fœtale (diminution du poids fœtal, ossification retardée) à une dose de 1 mg/kg, soit une dose inférieure à 1/10 de la dose recommandée chez l'humain, basée sur la surface corporelle. Aucun rapport d'exposition à l'oxaliplatine chez l'humain durant la grossesse n'a été retracé dans la littérature.

Le potentiel tératogène d'autres agents dérivés du platine est mieux connu. Cependant, on ne sait pas s'il est possible d'extrapoler ces données à l'oxaliplatine en raison de différences de structure et d'activité par rapport aux autres dérivés du platine. Le cisplatine affiche un passage transplacentaire faible qui peut protéger l'embryon en développement mais qui peut quand même affecter le fœtus plus développé, tel que démontré dans certains rapports de cas. Dans une étude animale ayant démontré une augmentation du risque de développement de tumeurs chez les animaux exposés *in utero*, on recommande un suivi au niveau du développement de lésions pré-néoplasiques et néoplasiques chez les enfants exposés au cisplatine durant la grossesse.⁽³²⁾

6.4 Données disponibles dans l'allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur le passage de l'oxaliplatine dans le lait maternel. On sait que le cisplatine peut passer en grande quantité dans le lait maternel et que des effets toxiques sur le nourrisson sont possibles. On recommande donc d'éviter l'allaitement durant le traitement à l'oxaliplatine (avec une demi-vie terminale de 391 heures, l'oxaliplatine peut demeurer présente dans le système maternel jusqu'à 3-4 mois après l'administration de la dernière dose).

SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

7.1 Coûts d'acquisition pour les hôpitaux

Médicaments	Coûts unitaires	Dose moyennes par cycle	Coût d'un cycle*	Coût d'un traitement* (12 cycles)
5-FU	0,0034\$ / mg	2000 mg/m ²	11,56\$	139\$
Leucovorin	0,05\$ / mg	400 mg/m ²	34\$	408\$
Oxaliplatine	10\$ / mg	85 mg/m ²	1445\$	17 340\$

*surface corporelle de 1,70 m²

7.2 Calcul de l'impact budgétaire pour les CHUs

Comme l'oxaliplatine s'ajoute au 5-FU / leucovorin, le calcul de l'impact budgétaire a été fait à partir du nombre annuel de patients recevant un traitement adjuvant par le 5-FU / leucovorin dans chacun des CHUs. En l'absence de données administratives sur le nombre de patients, l'évaluation a été réalisée avec les cliniciens qui traitent ces patients. Cette méthode d'évaluation comporte une part d'incertitude.

	# patients par année*	\$ médicament par patient	\$ médicament par année
CHUM	40	17 340\$	693 600\$
CHUQ	40	17 340\$	693 600\$
CHUS	200	17 340\$	3 468 000\$
CUSM	135	17 340\$	2 340 900\$
CHU-SJ	NA	NA	NA
Total	415		7 196 100\$

NA= non-applicable

*Une hypothèse expliquant les nombres moins importants au CHUM et CUSM par rapport au CHUS est le traitement de ces patients dans les CHs non universitaires de la région de Montréal. L'ajout de l'oxaliplatine pourrait mener à un transfert d'un certain nombre de ces patients vers le CHUM et CUSM. L'évaluation du CHUS inclut également certains patients avec un cancer de stade II à haut risque, patients non inclus dans les évaluations du CHUM et du CUSM.

7.3 Données pharmacoéconomiques

Une seule étude évaluant le coût-efficacité de l'oxaliplatine à partir des données de l'étude MOSAIC a été identifiée.⁽³³⁾ L'analyse porte sur le système de santé américain. Cette étude a été présentée à l'ASCO 2005 et n'a pas encore fait l'objet d'une publication complète.

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Le principal traitement du cancer du côlon localisé consiste en une résection chirurgicale complète de la tumeur. Une récente méta-analyse illustre les avantages conférés par une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU suite à la chirurgie, chez des patients présentant un cancer du côlon de stade II ou III, avec une survie sans récurrence à 5 ans de 55% vs 67% ($p < 0.0001$; RC = 0,70 (IC 95%, 0,63-0,78)) et une survie à 5 ans de 64% vs 71% ($p < 0.0001$; RC=0,74 (IC 95%, 0,66-0,83)) pour les groupes chirurgie et chirurgie + chimiothérapie (à base de fluorouracil) respectivement.⁽²⁾

Les données de l'étude MOSAIC^(3, 4), démontrent, avec *4 ans de suivi*, une survie sans récurrence (issue primaire) de 75,2% comparativement à 69,3% (RC=0,77, IC95% 0,65-0,90) pour le 5-FU/leucovorin, une différence absolue de l'ordre de 5,9% pour un NNT de 17. Les données de survie (non matures à 4 ans) sont de 84,9% et 82,8% (RC=0,91, IC95% 0,75-1,11) pour les groupes FOLFOX4 et 5-FU/leucovorin respectivement.

Le traitement adjuvant des patients avec un cancer du côlon de stade III est bien accepté. Dans un éditorial⁽³⁴⁾ accompagnant l'étude MOSAIC⁽³⁾, l'auteur reprend les données de la méta-analyse de Gill⁽²⁾ pour les patients de stade III en citant les données à 5 ans de survie sans récurrence de 42% vs 58% et de survie de 51% à 64% pour les groupes chirurgie et chirurgie + 5-FU respectivement. Dans l'étude MOSAIC⁽⁴⁾ la survie sans récurrence, avec *4 ans de suivi*, pour les patients de stade III uniquement est de 69,7% vs 61,0% pour les groupes FOLFOX4 et 5-FU/leucovorin respectivement, une différence absolue de l'ordre de 8,7% pour un NNT de 11.

Le traitement adjuvant des patients de stade II demeure controversé. Le risque de récurrence suite à la chirurgie est moins élevé que pour les patients de stade III résultant en un nombre important de patients exposés à une chimiothérapie alors qu'ils n'en auraient pas eu besoin. En utilisant toujours l'éditorial de Mayer⁽³⁴⁾ citant Gill⁽²⁾, pour les patients de stade II, les données à 5 ans de survie sans récurrence sont de 72% vs 76% pour les groupes chirurgie et chirurgie + 5-FU respectivement et pour la survie d'approximativement de 80% pour les 2 groupes.

Pour l'étude MOSAIC, les résultats de l'issue primaire de survie sans récurrence démontrent un avantage statistiquement significatif pour les patients de stade III mais non statistiquement significatif pour les patients de stade II.^(3, 4) Il est à noter que la puissance statistique a été calculée pour l'ensemble des patients et non pour les sous-groupes. Un test d'interaction réalisé pour vérifier si les résultats étaient différents pour les patients de stade II vs III n'a pas démontré d'interaction significative. Une revue récente du sujet de l'analyse de sous-groupe conclut que le seul test statistique valable est vérifier la présence d'une interaction entre le sous-groupe et l'effet du traitement.⁽³⁵⁾ La décision de la FDA et de l'EMA d'approuver le traitement adjuvant par l'oxaliplatine seulement pour les patients de stade III est analysée dans un récent éditorial.⁽³⁶⁾ Selon les auteurs l'exclusion des patients de stade II serait basée sur une analyse de sous-groupe, ce qui serait tout à fait inhabituel pour la FDA. Ils soulignent également le fait que des patients de stade IIb peuvent avoir un pronostic de survie à 5 ans moins favorable que des patients de stade IIIa.

Le guide de pratique du NCCN⁽³⁷⁾ conclut qu'une chimiothérapie adjuvante ne devrait pas faire partie des traitements standard pour les patients de stade II mais peut être envisagée pour les patients à haut risque. Un sommaire des lignes directrices du NCCN est donné à l'annexe 3. L'implication du patient dans la décision est fortement suggérée. Un outil de calcul de risque de récurrence et de survie présentant les données pour la chirurgie seule, chirurgie + 5-FU / leucovorin ou chirurgie + FOLFOX4 est disponible à www.mayoclinic.com/calcs ou au www.adjuvantonline.com/online.jsp.

L'étude C-07 du NASBP⁽¹⁵⁾, avec une différence statistiquement significative au niveau de la survie sans récurrence, vient confirmer les résultats de l'étude MOSAIC^(3, 4). Cette étude, présentée à ce jour uniquement sous forme d'abrégé, n'a pas été retenue dans la présente analyse puisque les données disponibles sont limitées. Un tableau sommaire de l'étude est présenté à l'annexe 4.

Faits à considérer :

- ◆ Pour les patients atteints de cancer du côlon de stade II ou III, le FOLFOX4, en traitement adjuvant a démontré, avec un suivi de 4 ans, une survie sans récurrence de 75,2% par rapport à 69,3% pour le fluorouracil / leucovorin, une différence absolue de 5,9% (RC=0,77; IC95%:0,65-0,90).
- ◆ Les données (préliminaires) ne démontrent pas d'avantage de survie pour l'instant.
- ◆ Le British Columbia Cancer Agency (BCCA) restreint l'utilisation du FOLFOX4 aux patients de stade III uniquement.
- ◆ L'ajout de l'oxaliplatine amène une toxicité supplémentaire principalement au niveau des neuropathies sensorielles et de la neutropénie.
- ◆ L'ajout de l'oxaliplatine amène des coûts additionnels importants. Le traitement d'un patient (12 cycles) est de 552\$ avec le fluorouracil/leucovorin par rapport à 17 904\$ avec le FOLFOX4.
- ◆ L'oxaliplatine n'a pas obtenu l'avis de conformité de Santé Canada. Le produit est accessible par l'intermédiaire du programme d'accès spécial de Santé Canada.

Recommandation PGTM :

- ◆ Pour les patients présentant un cancer du côlon de stade III, le FOLFOX4 est une option de chimiothérapie adjuvante suite à une résection complète de la tumeur.
- ◆ Pour les patients présentant un cancer du côlon de stade II, une évaluation au cas par cas du risque de récurrence est nécessaire. Le FOLFOX4 ne devrait pas être considéré une option standard de chimiothérapie adjuvante suite à une résection complète de la tumeur, le risque de récurrence étant généralement faible. Le FOLFOX4 pourrait cependant être envisagé pour les patients de stade II à risque élevé de récurrence (histologie faiblement différenciée, invasion lymphovasculaire péri-tumorale, perforation du côlon au site tumoral, obstruction du côlon, échantillonnage des ganglions inadéquat). Ces critères de haut risque sont basés sur les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN, voir annexe 3).

Les recommandations du PGTM sont d'ordre général et peuvent ne pas s'appliquer à un individu qui présente des caractéristiques spécifiques. Le médecin traitant doit alors utiliser son jugement clinique pour adapter en tout ou en partie ces recommandations. Les recommandations du PGTM n'engagent aucune responsabilité légale ou autre pour le soin ou le diagnostic des individus.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Benoît Cossette, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Auteur section grossesse et allaitement :

Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Réviseurs principaux:

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

Lucie Surprenant, B.Pharm., M.Sc., BCOP, Centre hospitalier St.Mary's, représentante du comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

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

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

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

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

Dre Christine Gauthier, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Titre du document :

Oxaliplatine, pour le traitement adjuvant du cancer du côlon

Version du :

30 septembre 2005

Approbation par le comité scientifique :

30 septembre 2005

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(16):3408-19.
2. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(10):1797-806.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;350(23):2343-51.
4. de Gramont A., Boni C., Navarro M., et al. Oxaliplatin/5fu/lv in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs. 3501.
5. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2005*. Toronto, Canada; 2005.
6. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/; site visité 20050623.
7. Food and Drug Administration. Oxaliplatin label (20041104). www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021492s004lbl.pdf (site visité 20050621).
8. Communiqué de presse Sanofi-Aventis. Sanofi-Aventis receives FDA approval for new Eloxatin formulation. http://en.sanofi-aventis.com/press/ppc_25192.asp?ComponentID=25192&SourcePageID=24929#1; site visité 20050811.
9. Régie de l'assurance-maladie du Québec. Liste médicaments-Établissements. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed_eta_ajour.shtml site visité 20050621; Juin 2005.
10. Régie de l'assurance-maladie du Québec. Liste de médicaments assurés. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed_eta_ajour.shtml site visité 20050621; Juin 2005.
11. Canadian coordinating office for health technology assessment. *Common Drug Review Submission Guidelines for Manufacturers*; January 25, 2005.
12. British Columbia Cancer Agency. *BCCA Protocol Summary for ADJUVANT Combination Chemotherapy for Stage III Colon Cancer Using Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Folinic Acid (Leucovorin)*, août 2005. www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Gastrointestinal/default.htm site visité 20050921.
13. Cancer Care Ontario. *Oxaliplatin Combined with 5-Fluorouracil and Folinic Acid in Advanced Colorectal Cancer (Practice Guideline Report No. 2-22)*. www.cancercare.on.ca/index_gastrointestinalCancerguidelines.htm; site visité 20050704; En développement.

14. American Society of Health-System Pharmacists. Oxaliplatin. AHFS Drug Information; 2005.
15. Wolmark N., Wieand H. S., Kuebler J. P., Colangelo L., E. SR. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs. LBA 3500.
16. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *European Journal of Cancer* 1999;35(9):1338-42.
17. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(2):229-37.
18. Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Seminars in Oncology* 2005;32(1):95-102.
19. Food and Drug Administration. Capecitabine label (20050615). www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020896s016lbl.pdf site visité 20050706.
20. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;352(26):2696-704.
21. Saltz L. B., Niedzwiecki D., Hollis D., et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(14S):Abs 3500.
22. Van Cutsem E., Labianca R., Hossfeld D., et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan / 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs LBA8.
23. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(16):2938-47.
24. National institute for health and clinical excellence. Final Appraisal Determination Irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer (review of Technology Appraisal 33). National institute for health and clinical excellence; April 2005.
25. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil-Leucovorin as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(1):136-47.
26. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(1):23-30.
27. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(11):2059-69.

28. Schmoll H. J., Tabernero J., Nowacki M., et al. Early safety findings from a phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with stage III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs. 3523.
29. Coppola F.S., Arca R., Ferro A., et al. A phase III randomized trial (COLON-OXALAD) of adjuvant therapy for very high risk colon cancer (CC) patients (pts) with oxaliplatin (OXA) and bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA): a toxicity report. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Abs* 656 2002.
30. Coppola F.S., Arca R., Ferro A., et al. A phase III randomized trial (colon-oxalad) of adjuvant therapy for very high risk colon cancer (CC) patients (PTS) with oxaliplatin (OXA) +/- bolus 5-fluorouracil (5-FU)/Folinic acid (FA): a toxicity report. *Onkologie* 2002;25(Suppl 3):25.
31. British Columbia Cancer Agency. BCCA Protocol Summary for Palliative Combination Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer Using Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Folinic Acid (Leucovorin), 1 juillet 2005.
www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Gastrointestinal/default.htm site visité 20050704.
32. Schaeffer C. *Drugs during pregnancy and lactation*. Amsterdam: Elsevier; 2001.
33. Aballea S., Chancellor J., Raikou M., et al. Cost-effectiveness analysis of oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant treatment of stage III colon cancer in the US. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16S):Abs. 3532.
34. Mayer RJ. Two steps forward in the treatment of colorectal cancer.[comment]. *New England Journal of Medicine* 2004;350(23):2406-8.
35. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365(9454):176-86.
36. Grothey A, Sargent DJ. FOLFOX for Stage II Colon Cancer? A Commentary on the Recent FDA Approval of Oxaliplatin for Adjuvant Therapy of Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3311-3.
37. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer v3.2005*. 2005.
38. Appelros S, Inghammar M, Andersson EL, Bohe M, Ekelund GR. Intravenous 5-Fluorouracil based regimes as adjuvant to curative surgery for carcinoma of the colon with local lymphnode spread (Dukes' stage C). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005(2).

ANNEXE 1

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation de l'oxaliplatine en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents pour le traitement adjuvant du cancer du côlon.

Les comparateurs ayant le plus d'intérêt sont les interventions habituellement utilisées dans les CHUs pour le traitement adjuvant du cancer du côlon :

- ◆ Fluorouracil (5FU) combiné au leucovorin

Les résultats d'intérêt sont :

- ◆ Survie
- ◆ Survie sans récurrence
- ◆ Innocuité
- ◆ Qualité de vie
- ◆ Complications du traitement
- ◆ Évaluations pharmacoéconomiques

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective Étude randomisée	Étude rétrospective Étude non-randomisée
Type de communication	Publication complète	Abrégé
Patients	Recevant un traitement adjuvant pour le cancer du côlon non métastatique	Cancer métastatique du côlon
Type d'intervention	Oxaliplatine	
Langue	Français ou anglais	Autre langue que le français ou anglais

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

1. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche a été effectuée le 27 juin 2005, par l'intermédiaire d'OVID, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to June week 3 2005
- ◆ Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations June 27, 2005
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

La stratégie de recherche est inspirée d'un protocole du groupe Cochrane⁽³⁸⁾

- | | |
|---|--|
| 1. Colorectal Neoplasms/
2. (colon or colorectal or colonic).mp.
[mp=title, original title, abstract, name of
substance word, subject heading word] | 7. eloxatin.mp. |
| 3. (malignan\$ or neoplas\$ or cancer or
carcinoma or adenocarcinoma).mp.
[mp=title, original title, abstract, name of
substance word, subject heading word] | 8. 6 or 7 |
| 4. 2 and 3 | 9. Chemotherapy, Adjuvant/
10. (adjuvan\$ or neoadjuvan\$).mp. [mp=title,
original title, abstract, name of substance
word, subject heading word] |
| 5. 1 or 4 | 11. 9 or 10 |
| 6. oxaliplatin.mp. | 12. 5 and 8 and 11 |
| | 13. limit 12 to humans |
| | 14. limit 13 to (english or french) |

Cette stratégie de recherche a été effectuée automatiquement à chaque mise à jour de la base de données "Medline" et "Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations" par l'activation de l'option "SDI Auto-alert" de Ovid. Les résultats de cette recherche automatique ont été révisés, jusqu'au 22 septembre 2005, par l'auteur principal pour s'assurer de l'inclusion de nouveaux articles rencontrant les critères.

La recherche a également été réalisée en utilisant EMBASE (1980 to 2005 week 28), par l'intermédiaire d'Ovid, le 13 juillet 2005. La stratégie de recherche est inspirée d'un protocole du groupe Cochrane⁽³⁸⁾

- | | |
|---|--|
| 1. Colon Tumor/
2. (colon or colorectal or colonic).mp.
[mp=title, abstract, subject headings,
heading word, drug trade name, original
title, device manufacturer, drug
manufacturer name] | 7. 1 or 6 |
| 3. (malignan\$3 or neoplas\$3 or cancer).mp.
[mp=title, abstract, subject headings,
heading word, drug trade name, original
title, device manufacturer, drug
manufacturer name] | 8. OXALIPLATIN/
9. eloxatin\$.mp. |
| 4. (carcinoma or adenocarcinoma).mp.
[mp=title, abstract, subject headings,
heading word, drug trade name, original
title, device manufacturer, drug
manufacturer name] | 10. 8 or 9 |
| 5. 3 or 4 | 11. adjuvant-therapy#.mp or Adjuvant Therapy/
12. (adjuvan\$3 or neoadjuvan\$3).mp. [mp=title,
abstract, subject headings, heading word,
drug trade name, original title, device
manufacturer, drug manufacturer name] |
| 6. 2 and 5 | 13. 11 or 12 |
| | 14. 7 and 10 and 13 |
| | 15. limit 14 to (human and (english or french)) |
| | 16. Controlled Study/
17. randomized.mp |
| | 18. clinical with trial.mp |
| | 19. controlled with trial.mp |
| | 20. 16 or 17 or 18 or 19 |
| | 21. 15 and 20 |

2. Fonction "Related articles" de PubMed

La fonction "Related articles" de PubMed a été utilisée pour tenter de trouver des articles similaires aux articles retenus pour cette évaluation et répondant aux critères d'inclusion / exclusion. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de nouveaux articles.

3. Résumés de congrès

Une recherche a été effectuée par l'intermédiaire du site Internet de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour les années 2000 à 2005 de la conférence annuelle et pour les années 2004 et 2005 du "Gastrointestinal Cancers Symposium". La recherche a été effectuée dans les champs "Title" et "abstract Body". Les mots clés suivants ont été utilisés :

- ◆ Oxaliplatin or Eloxatin and colon or colorectal and adjuvant or neoadjuvant

4. Contact de la compagnie pharmaceutique

La compagnie Sanofi-Aventis a été contactée. Aucune étude non identifiée au préalable n'a été soumise.

ANNEXE 3

SOMMAIRE DES LIGNES DIRECTRICES DU NCCN⁽³⁷⁾

- ◆ Suite à la chirurgie, le panel recommande un traitement de chimiothérapie adjuvante de 6 mois de fluorouracil (5-FU) / leucovorin, ou capecitabine ou FOLFOX (perfusion de 5-FU / leucovorin / oxaliplatine) pour les patients présentant un cancer du côlon de stade III (ganglions positifs).
- ◆ Pour les patients T4, N1-2, M0, un traitement concurrent de 5-FU / leucovorin et de radiothérapie peut être envisagé.
- ◆ Pour les patients présentant un cancer du côlon de stade II, une chimiothérapie adjuvante post-opératoire n'est pas considérée un traitement standard.
- ◆ Pour les patients présentant un cancer du côlon à haut risque (histologie faiblement différenciée (lésions de grade 3 ou 4), invasion lymphovasculaire péritumorale, perforation du côlon au site tumoral, obstruction du côlon, échantillonnage des ganglions inadéquat) une chimiothérapie adjuvante avec le 5-FU / leucovorin ou la capecitabine ou le FOLFOX peut être envisagée. Ces patients devraient être invités à participer à une étude clinique si disponible ou peuvent avoir un suivi d'observation uniquement.
- ◆ Une chimiothérapie post-opératoire avec de la radiothérapie peut être bénéfique pour les patients T4, N0 ou ceux présentant des lésions T3 avec perforation localisée ou des marges opératoires rapprochées, indéterminées ou positives.
- ◆ Un traitement hebdomadaire avec bolus de 5-FU / leucovorin / irinotecan ne devrait pas être considéré pour les patients présentant un cancer du côlon de stade III.

*Les informations présentées ci-dessus sont un sommaire des recommandations du NCCN. Les lignes directrices complètes présentent plus de détails en fonction des caractéristiques TNM des patients.

ANNEXE 4 SOMMAIRE DE L'ÉTUDE C-07 DU NSABP

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats (5-FU / L / O cité avant 5-FU / L)	Effets indésirables (EI) (5-FU / L / O cité avant 5-FU / L)
Wolmark⁽¹⁵⁾ 2005	2407	Randomisée Ouvverte Multi-centrique	- 18-75 ans - Tx débuté ≤ 7 sem. post chirurgie - Stade II (T3 ou T4, N0, M0) ou - Stade III (tout T, N1 ou N2, M0) - KPS ≥ 60	5-FU / L L 500 mg/m ² (perfusion 2 h.) suivi de 5-FU 500 mg/m ² (bolus) à chaque sem. X 6 sem. L'administration est répétée aux 8 sem. Chaque cycle est répété 3 fois. 5-FU / L / O Idem à ci-dessus avec aux sem. 1,3 et 5 de chaque cycle oxaliplatine 85 mg/m ² (perfusion 2 h.).	Résultats avec 3 ans de suivi <u>Issue primaire</u> : survie sans récidive : 76,5% vs 71,6% (RC=0,79; IC95% : 0,67-0,93) Le test d'interaction entre le traitement et le stade (II vs III) n'était pas significatif (p=0,70)	<u>Tous EI selon grade</u> Grade 3 : 50% vs 41% Grade 4 : 10% vs 9% <u>Neurotoxicité de grade 3*</u> Durant le traitement : 8% À 12 mois : 0,5%

*grade 3 selon classification Sanofi-NCI

5-FU= fluorouracil; KPS= Karnofsky performance status; L=leucovorin; O=oxaliplatine

ANNEXE 5

ÉVALUATION DE L'ÉTUDE MOSAIC

Étude	Type	Comparateurs	Score (0-5)	N	Résultats*								Commentaires
					Var 1°	X	RC	IC	ρ	Clin	α	1- β	
MOSAIC ^(3,4)	1	5-FU/LV vs FOLFOX4	4	2246/2246	SSR	75,2% vs 69,3%	0,77	(0,65-0,90)	< 0,001	S	0,05	0,10	-Étude non à l'aveugle (oncologie) -Test d'interaction de sous-groupe stades II vs III non significatif p=0,77

Les résultats avec 4 ans de suivi sont présentés

FOLFOX4= fluorouracil/leucovorin/oxaliplatine; 5-FU/LV= fluorouracil/leucovorin; SSR= survie sans récurrence

Type de publication:

Selon la hiérarchie des études : études randomisées 1; études observationnelles : 2; observations cliniques non-systématiques : 3

Biais:

Score selon grille d'évaluation de la validité interne (0 : aucun biais éliminé ou contrôlé; 4 : les biais ciblés ont été éliminés ou contrôlés)

N :

Nombre total de patients analysés/nombre total de patients randomisés ou inclus au départ

Résultats :

Var 1° : variable primaire; x : résultat variable primaire; RC : rapport de cote; IC : intervalle de confiance; ρ : à titre indicatif; stat : statistiquement significatif; clin : cliniquement significatif (S : significatif; NS : non-significatif); α : probabilité d'erreur de type 1; 1- β : puissance statistique