

Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé

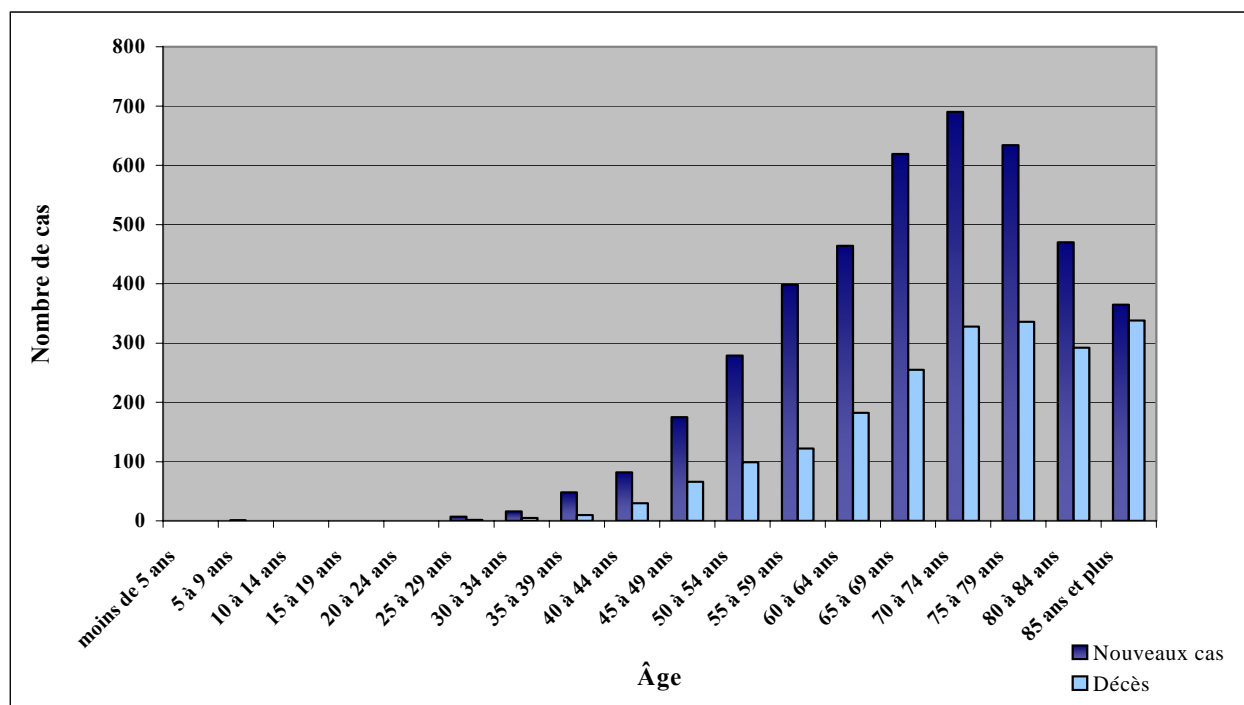
QUESTION

Quelle est la valeur thérapeutique de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé ?

INTRODUCTION

En 2003, au Québec, l'Institut national du cancer du Canada estime que 4500 nouveaux cas de cancer du côlon et du rectum auront été diagnostiqués (2400 hommes et 2100 femmes) et que 2350 personnes en seront décédées (1250 hommes et 1100 femmes) (1). Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent au Québec et le deuxième le plus meurtrier. Il touche principalement les personnes plus âgées (voir figure 1)(2).

Figure 1 : Nouveaux cas de cancer du côlon et du rectum et décès attribués au cancer du côlon et du rectum en 1998, au Québec (2)



Le cancer colorectal de stade précoce est localisé et opérable et le taux de survie à cinq ans atteint 70 à 80 % (3). Le site le plus fréquemment touché est le côlon sigmoïde (44 % des cas)(4). Toutefois, le cancer colorectal de stade précoce est souvent asymptomatique et la maladie est métastatique chez 30 % des patients lors du diagnostic (3). Le pronostic de ces

patients est médiocre et le taux de survie à cinq ans est au plus de 7 % (3,5). Lorsque la maladie est inopérable, la survie à cinq ans est de 0 à 2 % (5). Au total, près de la moitié des patients ayant un cancer colorectal ont une maladie métastatique ou non opérable au moment du diagnostic ou développeront des métastases ou une récurrence locale après la chirurgie (6-9). Le risque de récurrence locale ou à distance ainsi que la survie sont influencés par des facteurs pronostiques aussi variés que l'état général du patient, le siège des métastases et le nombre d'organes atteints, l'importance de l'envahissement hépatique, le taux d'hémoglobine et de diverses enzymes (10-30). La chimiothérapie palliative prolonge de 3,7 mois la survie médiane et améliore la qualité de vie plus que ne le font les meilleurs soins de support (*best supportive care*¹) (31,32). Le fluorouracile (5-FU), utilisé depuis plus de 40 ans, demeure le pilier du traitement du cancer colorectal avancé et métastatique et est souvent administré en combinaison avec le leucovorin (33). La réponse tumorale est significativement supérieure lorsque les patients sont traités avec la combinaison de 5-FU et de leucovorin par rapport au 5-FU seul, sans impact significatif, cependant, sur la survie globale (33,34). Une perfusion hebdomadaire de 5-FU administrée en 24 heures, en association ou non avec le leucovorin, améliore par ailleurs le taux de réponse sans améliorer la survie de façon significative par rapport à une administration intraveineuse directe (*bolus*) de 5-FU combinée avec du leucovorin (35). La perfusion continue de 5-FU réduit certains effets indésirables comme la myélosuppression mais nécessite l'utilisation de pompes portables (33,36-39). Depuis quelques années, plusieurs combinaisons émergentes apparaissent supérieures au 5-FU et à la combinaison de 5-FU et de leucovorin (voir tableau 1) (23,24,26,40,41). Des données probantes suggèrent que, pour certains groupes de patients, le taux de réponse et la survie globale seraient améliorés par l'utilisation d'une combinaison de 5-FU et de leucovorin de préférence en perfusion continue et le plus souvent en association avec un inhibiteur de la topoisomérase, l'irinotécan (CPT-11) (24,26) ou avec l'oxaliplatine (23,40,41).

¹ Soins visant la prévention ou le traitement des symptômes ou des complications de la maladie et des effets indésirables des traitements. N'implique pas l'utilisation d'agent anti-tumoral. (Définition adaptée de www.cancer.gov)

Tableau 1 : Combinaisons chimiothérapeutiques standard sans capécitabine pour le traitement du cancer colorectal avancé ou métastatique

Étude	Traitement	Taux de réponse (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale (mois)
de Gramont <i>et al.</i> (2000) (23)	1) 5-FU + leucovorin	22	6,2	14,7
	2) FOLFOX4	51	9,0	16,2
Douillard <i>et al.</i> (2000) (24)	1) IFL	49	6,7	17,4
	2) 5-FU + leucovorin	31	4,4	14,1
Saltz <i>et al.</i> (2000) (26)	1) 5-FU + leucovorin	21	4,3	12,6
	2) irinotécan	18	4,2	12,0
	3) IFL	39	7,0	14,8
Goldberg <i>et al.</i> (2004) (40)	1) FOLFOX4	45	8,7	19,5
	2) IFL	31	6,9	15,0
	3) IROX	35	6,5	17,4
Tournigand <i>et al.</i> (2004) (41)	1) FOLFIRI + FOLFOX6	53	14,2	21,5
	2) FOLFOX6 + FOLFIRI	49	10,9	20,6
	3) FOLFIRI 1 ^{ère} intention	56	8,5	nd
	4) FOLFOX6 1 ^{ère} intention	54	8,0	nd
	5) FOLFIRI 2 ^e intention	4	2,5	nd
	6) FOLFOX6 2 ^e intention	15	4,2	nd

Légende : FOLFIRI = 5-FU, leucovorin et irinotécan ; FOLFOX = 5-FU, leucovorin et oxaliplatine ; IFL = 5-FU, leucovorin et irinotécan ; IROX = irinotécan et oxaliplatine ; nd = non disponible

Compte tenu de l'importance du 5-FU, qui demeure à la base du traitement systémique du cancer colorectal, le développement d'une formulation orale pouvant remplacer la perfusion intraveineuse s'avère particulièrement intéressant. La capécitabine (Xeloda[®]) est un agent de la classe des carbamates de fluoropyrimidine administré par voie orale. À la suite de l'absorption orale, la capécitabine est transformée dans le foie en 5'-deoxy-5-fluorocystine par la carboxylestérase. La 5'-deoxy-5-fluorocystine est métabolisée en doxifluridine par l'activité de la cytidine déaminase, une enzyme présente en concentration plus élevée dans le foie et dans les tumeurs que dans les tissus sains. La doxifluridine est transformée en fluorouracil (5-FU) par la thymidine phosphorylase qui est retrouvée en concentration plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus sains (42-45). Une concentration plus élevée de 5-FU pourrait alors être obtenue dans les tumeurs.

MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 jusqu'en mars 2004 a été effectuée en utilisant les outils de recherche *MEDLINE PubMed* et *CancerLit* et les combinaisons de mots clés *capecitabine* et *colorectal* ainsi que *Xeloda* et *colorectal*. Les revues d'évaluation de technologies, les guides de pratique clinique et les résumés de données probantes produits par certains organismes internationaux et agences de cancer, notamment l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, la *Cochrane Library*, le *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*, *Cancer Care Ontario (CCO)*, la *British Columbia Cancer Agency* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), ont été consultés. Seules les communications scientifiques rédigées en français ou en anglais ont été retenues.

Dans ce contexte, toutes les publications disponibles ont été examinées. Parmi les articles publiés, seuls ceux rapportant les résultats d'études de phases II et III, de méta-analyses et les analyses complémentaires qui en découlent ont été considérés.

RÉSULTATS

Résultats de la revue de la documentation scientifique

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier cinq articles rapportant des résultats d'études de phase II (46-50) et deux, de phase III (51,52). Une méta-analyse de ces études de phase III (53) ainsi que deux analyses complémentaires (54,55) ont été répertoriées. La revue systématique de la littérature préparée par le *NHS R & D HTA Programme* pour le compte de NICE a été consultée (56). Les conclusions et recommandations du présent avis ont été comparées à celles des guides de pratique publiés par CCO et par NICE sur l'utilisation de la capécitabine comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (57,58).

Résultats de la revue de données probantes

Capécitabine en monothérapie

Efficacité

Deux études randomisées de phase III ont comparé la capécitabine au protocole standard de traitement du cancer colorectal métastatique, soit la combinaison de 5-FU et de leucovorin (51,52) (données probantes de niveau I). Une étude de phase II de Van Cutsem *et al.* avait révélé l'efficacité de la capécitabine et permis de confirmer le dosage à utiliser pour les études de phase III (46).

Dans l'étude de Hoff *et al.* portant sur 605 patients, un taux de réponse supérieur a été rapporté chez les patients traités avec la capécitabine par rapport à ceux traités avec la combinaison de 5-FU et de leucovorin selon le protocole de la Clinique Mayo (investigateurs : 25 % versus 16 %, $p = 0,0001$; comité de révision indépendant : 26 % versus 12 %, $p = 0,005$)(voir annexe I)(51). Les taux de réponse étaient significativement plus élevés (p non précisé) chez les patients traités avec la capécitabine que chez ceux traités avec le 5-FU et le leucovorin et ce, pour les sous-

groupes de patients ayant plus de quatre sites métastatiques (21 % versus 9 %, respectivement), ceux ayant des métastases hépatiques (25 % versus 17 %, respectivement) ou pulmonaires (30 % versus 8 %, respectivement) et ceux ayant reçu préalablement une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU (21 % versus 8 %, respectivement). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de survie médiane (12,5 versus 13,3 mois, respectivement).

La capécitabine s'est avérée au moins aussi efficace que la combinaison de 5-FU et de leucovorin chez les 602 patients de l'étude de Van Cutsem *et al.* (52). Le taux de réponse évalué par les investigateurs était de 27 % chez les patients ayant reçu la capécitabine et de 18 % chez ceux ayant reçu la combinaison standard ($p = 0,013$). Le comité de révision indépendant a confirmé des taux de réponse de 19 % et 15 %, respectivement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de survie médiane.

L'analyse combinée de ces deux études confirme une légère supériorité de la capécitabine par rapport à la combinaison de 5-FU et de leucovorin pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (53). Les taux de réponse rapportés par les investigateurs étaient de 26 % avec la capécitabine et de 17 % avec le 5-FU et le leucovorin ($p < 0,0002$) et ceux confirmés par les comités de révision indépendants, de 22 % et de 13%, respectivement ($p < 0,0001$). Toutefois, la survie sans progression (4,6 et 4,7 mois, respectivement) et la survie globale (12,9 et 12,8 mois, respectivement) ne variaient pas en fonction du type de traitement.

Une analyse complémentaire des données générées par l'étude de Van Cutsem *et al.* a été réalisée par Twelves *et al.* (54). Les auteurs ont rapporté une diminution des visites hospitalières pour les patients traités avec la capécitabine par rapport à ceux traités avec la combinaison de 5-FU et de leucovorin. Cette diminution est en grande partie attribuable à l'administration à domicile de la capécitabine. De plus, pour le traitement des effets indésirables sévères reliés à la chimiothérapie, les patients traités avec la capécitabine ont requis moins de jours d'hospitalisation et une moins grande utilisation de médicaments dispendieux. Par contre, un plus grand besoin de soins à domicile et des consultations médicales plus fréquentes (à la clinique et par téléphone) ont été rapportés. Globalement, des économies de ressources substantielles ont été faites chez les patients traités avec la capécitabine par rapport à ceux traités avec le 5-FU et le leucovorin.

Innocuité

Une analyse intégrée des études de phase III de Hoff *et al.* et de Van Cutsem *et al.* a évalué l'innocuité de la capécitabine (55). La capécitabine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables de grade 3 ont été plus fréquents chez les patients traités avec la capécitabine par rapport à ceux traités avec la combinaison de 5-FU et de leucovorin (38 % versus 34 %, respectivement ; $p = 0,16$), principalement en raison de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP). En effet, l'EPP a été nettement plus fréquente en association avec la capécitabine (54 % versus 6 %, $p < 0,001$) et a nécessité une réduction de dose chez un certain nombre de patients. Une augmentation plus fréquente de la bilirubine sérique a également été observée. Cependant,

les effets indésirables de grade 4 ont été plus fréquents chez les patients traités avec le 5-FU et le leucovorin (3 % versus 5 %, respectivement ; $p = 0,078$), principalement en raison de diarrhée et de complications reliées à la neutropénie. Aussi, l'incidence des effets indésirables de grades 3 et 4 pendant le premier cycle de traitement était significativement moins élevée chez les patients recevant la capécitabine que chez ceux recevant le 5-FU et le leucovorin (9 % versus 23 %, respectivement ; $p < 0,001$).

Il est important de suivre de près le ratio normalisé international (RNI)² chez les patients qui reçoivent des dérivés de la coumarine puisque des modifications des paramètres de la coagulation et des hémorragies ont été signalées lors de la prise concomitante de capécitabine (59). La suppression de l'activité de l'enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 pourrait expliquer ce phénomène (60).

Posologie, surveillance et modifications des doses

La dose quotidienne recommandée est de 2 500 mg/m², administrée en deux prises, pour 14 jours consécutifs par cycle de 21 jours (46,51,52). Comme la nourriture augmente l'absorption de la capécitabine, il est recommandé de l'administrer 30 minutes après les repas (61). Pour les patients chez qui la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 ml/minute, il est suggéré de débiter le traitement à des doses réduites soit à environ 75 % de la dose habituelle (55,62). Chez les patients ayant une atteinte rénale sévère, c'est-à-dire ceux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute, il est préférable de s'abstenir d'administrer la capécitabine (55,62). Les patients plus âgés sont en général plus vulnérables aux effets gastro-intestinaux produits par le médicament (55). La prudence est donc de mise chez ce groupe de patients.

² RNI = Rapport du temps de prothrombine du patient sur le temps de prothrombine normal, corrigé par un indice de sensibilité international dépendant de la thromboplastine utilisée (activateur de la voie extrinsèque de la coagulation).

Capécitabine en combinaison

La capécitabine a été associée avec le leucovorin (46), l'oxaliplatine (47-49) et l'irinotécan (données probantes de niveau IV) (50).

Capécitabine et leucovorin

Dans le cadres de l'étude de phase II de Van Cutsem *et al.*, 35 patients ont reçu une combinaison de capécitabine et de leucovorin (voir annexe II)(46). Le taux de réponse rapporté était comparable à celui obtenu dans les deux autres bras de l'étude dans lesquels la capécitabine était administrée seule de façon continue et intermittente (23 % versus 21 % versus 24 %, respectivement). En plus de ne pas induire d'augmentation de l'efficacité, l'addition de leucovorin à la capécitabine était associée à une incidence accrue d'effets indésirables.

Capécitabine et oxaliplatine

Dans le cadre d'une étude de phase II, Pfeiffer *et al.* ont administré une combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine à 34 patients ayant un adénocarcinome colorectal résistant à une combinaison de 5-FU, de leucovorin et d'irinotécan et inopérable (47). Une réponse partielle a été rapportée chez huit des 27 patients pour lesquels la réponse était évaluable, ce qui correspond à un taux de réponse partielle de 26 % dans la population traitée, soit les 34 patients de l'étude. La survie médiane sans progression a été de 4,7 mois et la survie médiane, de 7,4 mois pour la population traitée. L'effet indésirable non hématologique le plus fréquent était la neurotoxicité, mais elle était de grade 3 chez seulement deux patients (6 %)

Scheithauer *et al.* ont réalisé une étude randomisée de phase II comparant deux schémas posologiques d'une combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine en première intention chez 89 patients ayant un cancer colorectal avancé (48). Les taux de réponse ont été de 42 % et de 55 %. Dans chacun des groupes, des réponses complètes ont été observées chez 7 % des patients. La survie médiane sans progression a été de 6,0 et de 10,5 mois et la durée médiane de la réponse, de 5,5 et de 8,0 mois. La survie médiane n'était pas atteinte au moment de la publication des résultats. Les effets indésirables de grades 3 et 4 étaient relativement rares.

Shields *et al.* ont évalué le taux de réponse d'une combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine en première intention chez 48 patients ayant un carcinome colorectal avancé (49). Deux dosage de capécitabine ont été utilisés. Seulement les 13 premiers patients ont été traités avec le dosage quotidien de capécitabine le plus élevé (2000 mg/m²) en raison d'un profil de toxicité inacceptable. Un taux de réponse partielle de 39 % a toutefois été rapporté parmi ces patients. Au dosage moins élevé (1500 mg/m²), 37 % des 35 patients traités ont connu une réponse partielle. La survie médiane sans progression a été estimée à 6,9 mois et la survie médiane n'avait pas été atteinte après 484 jours de suivi. Un décès a été rapporté parmi les quatre patients traités avec le plus faible dosage de capécitabine qui ont été hospitalisés en raison de diarrhée et de déshydratation. Aussi, un patient a été hospitalisé en raison de neutropénie fébrile et un autre, de fibrillation ventriculaire.

Capécitabine et irinotécan

L'étude randomisée de phase II de Bajetta *et al.* a comparé deux schémas posologiques d'une combinaison de capécitabine et d'irinotécan en première intention chez 140 patients ayant un carcinome colorectal métastatique (50). Dans les deux groupes de patients, la capécitabine a été administrée selon un dosage quotidien de 2500 mg/m² aux jours 2 à 15 d'un cycle de 21 jours. Le premier groupe de patients recevait 300 mg/m² d'irinotécan le premier jour du cycle et le deuxième en recevait 150 mg/m² le premier et le huitième jours. Des taux de réponse de 47 % et de 44 % ont été rapportés, respectivement, incluant 9 % et 8% de réponses complètes. La survie sans progression a été de 8,3 mois et de 7,6 mois. Une analyse de sous-groupes a révélé que le taux de réponse était plus élevé chez les patients de moins de 65 ans par rapport aux patients plus âgés (53 % versus 31 %, p = 0,022). Les effets indésirables de grades 3 et 4 étaient fréquents chez les patients ayant reçu les plus fortes doses de chimiothérapie et consistaient principalement en de la diarrhée. Une réduction de dose a permis un meilleur contrôle des effets indésirables menant à un profil de toxicité acceptable.

DISCUSSION

L'emploi de la chimiothérapie dans les cas de cancer du côlon métastatique est à visée essentiellement palliative. Jusqu'à récemment, le traitement reposait sur l'utilisation de 5-FU administré de façon variable d'un protocole à l'autre, le plus souvent en association avec le leucovorin, qui agit comme substance chimiomodulatrice. En Amérique du Nord, le protocole proposé par la Clinique Mayo combinant le 5-FU et le leucovorin a été le plus fréquemment utilisé et était considéré par plusieurs comme le standard de référence. De nombreux agents chimiothérapeutiques utilisés en monothérapie ou en combinaison ont fait l'objet d'études chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique ou avancé. Maintenant, les protocoles FOLFIRI et FOLFOX constituent les traitements privilégiés lorsque l'administration des agents chimiothérapeutiques par voie intraveineuse est possible.

L'administration de la capécitabine en monothérapie de première intention est appuyée par des résultats d'études randomisées de phase III (51,52). Ces études ont confirmé le taux de réponse rapporté dans l'étude de phase II de Van Cutsem *et al.* (46). De plus, une méta-analyse de ces études et deux analyses complémentaires ont confirmé l'efficacité et l'innocuité au moins équivalente de la capécitabine pour cette indication en plus de démontrer une économie de ressources associée à son utilisation par rapport au protocole standard, la combinaison de 5-FU et de leucovorin (53-55). L'utilisation de la capécitabine en monothérapie de première intention du cancer colorectal métastatique est reconnue comme une option par des organismes internationaux de renom, dont CCO et NICE (57,58).

Le choix du traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé doit tenir compte des facteurs pronostiques et des données probantes appuyant les différents agents, seuls ou combinés. L'objectif du présent avis était de confirmer la valeur thérapeutique de la capécitabine pour cette indication et non d'établir un guide de pratique positionnant son utilisation parmi l'arsenal thérapeutique du cancer colorectal métastatique ou avancé. Le jugement professionnel des médecins, appuyé par les données probantes, permettra de circonscrire l'utilisation de la capécitabine dans la pratique clinique. Mentionnons toutefois que la capécitabine en monothérapie de première intention a été démontrée au moins aussi efficace que le protocole standard de la Clinique Mayo, la combinaison de 5-FU et de leucovorin, en plus de présenter des avantages en termes d'innocuité et d'utilisation des ressources (51-55). L'administration orale de la capécitabine peut présenter des avantages considérables notamment chez les patients dont l'accès veineux est devenu difficile.

Dans le cadre d'études de phase II, la capécitabine a été administrée en combinaison avec le leucovorin (46), l'oxaliplatine (47-49) et l'irinotécan (50). Alors que le taux de réponse à la combinaison de capécitabine et de leucovorin était de 23 %, comparable à celui obtenu avec la capécitabine seule dans les autres bras de l'étude, l'ajout d'oxaliplatine ou d'irinotécan a induit des taux de réponse variant de 26 % à 55 % selon l'étude, la molécule et le schéma posologique. Ces deux dernières combinaisons présentent un intérêt en raison de l'efficacité et de l'innocuité rapportées dans le cadre de ces études de phase II. Cependant, il sera nécessaire d'attendre les résultats d'études randomisées de phase III les comparant aux protocoles standard de 5-FU et de

leucovorin, FOLFIRI et FOLFOX. Le tableau 2 résume quelques études de phase III en cours dont les résultats devront être surveillés. Compte tenu des avantages de la capécitabine par rapport au 5-FU, dont son administration par voie orale, le remplacement du 5-FU par la capécitabine dans les combinaisons telles que FOLFIRI et FOLFOX serait intéressant. Toutefois, aucun essai clinique de phase III avec répartition aléatoire n'a, à ce jour, vérifié cette hypothèse.

Tableau 2 : Études randomisées de phase III en cours portant sur l'utilisation de la capécitabine en combinaison pour le traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé

Numéro des études	Plans des études
NO16967, NCT00069108	capécitabine + oxaliplatine <i>versus</i> FOLFOX4
NO16966, NCT00069095	capécitabine + oxaliplatine ± bevacizumab <i>versus</i> FOLFOX4 ± bevacizumab
SWOG-S0303	capécitabine + oxaliplatine ± bevacizumab <i>versus</i> FOLFOX
NCRI-FOCUS2, EU-20303, MRC-CR09	capécitabine ± oxaliplatine <i>versus</i> 5-FU + leucovorin ± oxaliplatine
PROLOGUE-SANOFI-ARD5099, SANOFI-ARD5099	capécitabine + oxaliplatine + bevacizumab <i>versus</i> 5-FU + leucovorin + oxaliplatine + bevacizumab
UCLA-0310023, ROCHE-NO16968	capécitabine + oxaliplatine <i>versus</i> 5-FU + leucovorin
EORTC-400015	capécitabine + irinotécan ± celecoxib <i>versus</i> FOLFIRI ± celecoxib

Tiré de *Physician Data Query* (www.cancer.gov), 5 mars 2004

Scheithauer *et al.* ont également comparé la capécitabine à la combinaison de 5-FU et de leucovorin et ce, chez 1987 patients comme traitement adjuvant du cancer côlon de stade C de Duke, après une chirurgie (63). L'objectif principal de l'étude était de démontrer que la capécitabine était au moins aussi efficace que la combinaison de 5-FU et de leucovorin en termes de survie sans progression. Les données publiées démontrent que les patients traités avec la capécitabine subissent significativement moins de neutropénie, de neutropénie fébrile, de septicémie et de stomatite de grades 3 et 4 ($p < 0,001$) mais plus d'EPP de grade 3 ($p < 0,001$) que ceux traités avec la combinaison de 5-FU et de leucovorin. La capécitabine s'est avérée aussi sécuritaire chez les patients de moins de 65 ans que chez ceux de 65 ans et plus. Les résultats d'innocuité de la capécitabine utilisée comme traitement adjuvant du cancer du côlon de stade C sont encourageants. Les résultats concernant l'efficacité sont attendus et devront être surveillés avec intérêt.

CONCLUSION

Tel que conclut par CCO, lorsque la perfusion de 5-FU et de leucovorin combinée avec l'irinotécan ou l'oxaliplatine n'est pas souhaitable, l'utilisation de la capécitabine en monothérapie de première intention du cancer colorectal métastatique ou avancé est appropriée (données probantes de niveau I issues d'études randomisées de phase III). Bien que des études de phase II suggèrent un intérêt de la capécitabine en association avec l'oxaliplatine ou avec l'irinotécan, les données probantes disponibles à ce jour ne justifient pas son utilisation dans ce contexte à l'extérieur de protocoles de recherche.

RECOMMANDATIONS

Actuellement, la capécitabine est disponible au Québec par l'intermédiaire de la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments du Régime général d'assurance médicaments pour le traitement du cancer colorectal. Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Conseil québécois de lutte contre le cancer recommande :

- 1) que la capécitabine soit maintenue dans la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments du Régime général d'assurance médicaments et ce, pour le traitement en monothérapie de première intention du cancer colorectal métastatique ou avancé (recommandation de grade A);
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine en combinaison dans le traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé lorsque les résultats d'études de phase III seront publiés (recommandation de grade D).

RÉFÉRENCES

1. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2003. Toronto, Canada: 2003.
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Surveillance du cancer au Québec : nouveaux cas déclarés au fichier des tumeurs et mortalité par cancer de 1992 à 1998. Gouvernement du Québec 2002.
3. Wingo PA, Ries LA, Parker SL, Heath CW, Jr. Long-term cancer patient survival in the United States. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 1998;7(4):271-82.
4. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Enquête permanente du cancer. Survie à long terme des malades traités pour cancer 1975-1989. Paris, AXCOM: 1992.
5. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging cancer. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et al. JB Lippincott company. Philadelphie: 1993.
6. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br.J.Surg.* 1994;81(1):7-19.
7. Isacoff WH, Borud K. Chemotherapy for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview. *World J.Surg.* 1997;21(7):748-62.
8. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J.Clin.* 1999;49(1):8-31, 1.
9. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999;353(9150):391-9.
10. Graf W, Glimelius B, Pahlman L, Bergstrom R. Determinants of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur.J.Cancer* 1991;27(9):1119-23.
11. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J.Clin.Oncol.* 1992;10(6):904-11.
12. Steinberg J, Erlichman C, Gadalla T, Fine S, Wong A. Prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-fluorouracil and folinic acid. *Eur.J.Cancer* 1992;28A(11):1817-20.
13. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 1994;12(1):14-20.

14. Smyth JF, Hardcastle JD, Denton G, Alderson D, Grace RH, Mansi JL et al. Two phase III trials of tauromustine (TCNU) in advanced colorectal cancer. *Ann.Oncol.* 1995;6(9):948-9.
15. Sullivan BA, McKinnis R, Laufman LR. Quality of life in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind trial comparing 5-FU versus 5-FU with leucovorin. *Pharmacotherapy* 1995;15(5):600-7.
16. Fountzilas G, Gossios K, Zisiadis A, Svarna E, Skarlos D, Pavlidis N. Prognostic variable in patients with advanced colorectal cancer treated with fluorouracil and leucovorin-based chemotherapy. *Med.Pediatr.Oncol.* 1996;26(5):305-17.
17. Earlam S, Glover C, Davies M, Fordy C, Allen-Mersh TG. Effect of regional and systemic fluorinated pyrimidine chemotherapy on quality of life in colorectal liver metastasis patients. *J.Clin.Oncol.* 1997;15(5):2022-9.
18. Goldberg RM, Hatfield AK, Kahn M, Sargent DJ, Knost JA, O'Connell MJ et al. Prospectively randomized North Central Cancer Treatment Group trial of intensive-course fluorouracil combined with the l-isomer of intravenous leucovorin, oral leucovorin, or intravenous leucovorin for the treatment of advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 1997;15(11):3320-9.
19. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur.J.Cancer* 1998;34(4):503-9.
20. Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA, Miser AW, O'Fallon JR, Mahoney MR et al. Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(11):3662-73.
21. Colucci G, Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, Serravezza G, Lelli G et al. 5-fluorouracil and levofolinic acid with or without recombinant interferon-2b in patients with advanced colorectal carcinoma: a randomized multicenter study with stratification for tumor burden and liver involvement by the Southern Italy Oncology Group. *Cancer* 1999;85(3):535-45.
22. Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buyse M, Piedbois P. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: a re-analysis of 1458 non-operable patients randomised in 22 trials and 4 meta-analyses. *Meta-Analysis Group in Cancer. Ann.Oncol.* 1999;10(11):1317-20.
23. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2000;18(16):2938-47.

24. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P 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.
25. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, Giacchetti S, Jami A, Bogdan A et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin.Cancer Res.* 2000;6(8):3038-45.
26. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000;343(13):905-14.
27. Thirion P, Piedbois P, Buyse M, O'Dwyer PJ, Cunningham D, Man A et al. Alpha-interferon does not increase the efficacy of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Br.J.Cancer* 2001;84(5):611-20.
28. Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann.Oncol.* 2002;13(2):308-17.
29. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur.J.Cancer* 2002;38(10):1351-7.
30. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1555-63.
31. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pahlman L, Sjoden PO. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer* 1994;73(3):556-62.
32. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ* 2000;321(7260):531-5.
33. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(1):301-8.

34. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J.Clin.Oncol.* 1992;10(6):896-903.
35. Kohne CH, Wils J, Lorenz M, Schoffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(20):3721-8.
36. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345(8955):939-44.
37. Schmoll HJ. Development of treatment for advanced colorectal cancer: infusional 5-FU and the role of new agents. *Eur.J.Cancer* 1996;32A Suppl 5:S18-S22.
38. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(11):3537-41.
39. Benson AB, III. Regional and systemic therapies for advanced colorectal carcinoma: randomized clinical trial results. *Oncology (Huntingt)* 1998;12(10 Suppl 7):28-34.
40. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(1):23-30.
41. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(2):229-37.
42. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem.Pharmacol.* 1998;55(7):1091-7.
43. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(9):2977-85.
44. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in

- tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur.J.Cancer* 1998;34(8):1274-81.
45. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2000;45(4):291-7.
 46. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J.Clin.Oncol.* 2000;18(6):1337-45.
 47. Pfeiffer P, Hahn P, Jensen HA. Short-time infusion of oxaliplatin (Eloxatin) in combination with capecitabine (Xeloda) in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(8):832-6.
 48. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schull B, Schmid K, Kovats E et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(7):1307-12.
 49. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, Meropol NJ. Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine: a phase II trial. *Cancer* 2004;100(3):531-7.
 50. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S et al. Randomized multicenter Phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100(2):279-87.
 51. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(8):2282-92.
 52. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(21):4097-106.
 53. Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur.J.Cancer* 2002;38 Suppl 2:15-20.
 54. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in

- a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur.J.Cancer* 2001;37(5):597-604.
55. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann.Oncol.* 2002;13(4):566-75.
 56. NHS R & D HTA Programme, The National Institute for Clinical Excellence. A review of the evidence for the clinical and cost effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer. 2002.
 57. Kocha W, Maroun J, Jonker D, Rumble RB, Zuraw L, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Oral capecitabine (Xeloda[™]) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Practice guideline report #2-15. 2003.
 58. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. Technology appraisal 61. 2003.
 59. Copur MS, Ledakis P, Bolton M, Morse AK, Werner T, Norvell M et al. An adverse interaction between warfarin and capecitabine: a case report and review of the literature. *Clin.Colorectal Cancer* 2001;1(3):182-4.
 60. Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL, Berlin JD, Schiller JH. Warfarin-5-FU interaction--a consecutive case series. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1445-9.
 61. Reigner B, Verweij J, Dirix L, Cassidy J, Twelves C, Allman D et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin.Cancer Res.* 1998;4(4):941-8.
 62. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2002;49(3):225-34.
 63. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann.Oncol.* 2003;14(12):1735-43.

ANNEXE I : Capécitabine en monothérapie

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables (≥1% des cas)
Van Cutsem <i>et al.</i> (2000) (46)	Phase II Étude randomisée Cancer colorectal avancé, 1 ^{ère} intention	A) Capécitabine : 1331 mg/m ² , b.i.d., en continu B) Capécitabine : 2150 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs C) Capécitabine + leucovorin : Voir annexe II	109 (108)* A) 39 B) 34 C) 35	A) RC = 5% RP = 15% MS = 51% B) RC = 3% RP = 21% MS = 62% C) Voir annexe II	nd	A) Grade 4 Aucun Grade 3 EPP (10%) Diarrhée (5%) Nausées (3%) Vomissements (3%) Mucosite (3%) Dysgueusie (3%) B) Grade 4 Diarrhée (3%) Vomissements (3%) Grade 3 EPP (15%) Diarrhée (6%) Stomatite (3%) Douleur abdominale (3%) Vomissements (3%) Fatigue (3%) Anorexie (3%) Conjonctivite (3%) C) Voir annexe II

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables (≥1% des cas)
Hoff <i>et al.</i> (2001) (51)	Phase III Étude randomisée Cancer colorectal métastatique 1 ^{ère} intention	A) Capécitabine : 2500 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs B) 5-FU : 425 mg/m ² par jr pendant 5 jrs, cycle de 28 jrs + leucovorin : 20 mg/m ² par jr pendant 5 jrs, cycle de 28 jrs	605 (602)*	A) RC = 1% RP = 24% MS = 48% B) RC = 1% RP = 15% MS = 52%	A) 12,5 mois B) 13,3 mois	A) Grade 4 Diarrhée (2%) Grade 3 EPP (18%) Diarrhée (14%) Vomissements (3%) Stomatite (3%) Déshydratation (2%) B) Grade 4 Diarrhée (3%) Grade 3 Stomatite (15%) Diarrhée (11%) Vomissements (4%) Déshydratation (3%)
Van Cutsem <i>et al.</i> (2001) (52)	Phase III Étude randomisée Cancer colorectal métastatique, 1 ^{ère} intention	A) Capécitabine : 2500 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs B) 5-FU : 425 mg/m ² par jr pendant 5 jrs, cycle de 28 jrs + leucovorin : 20 mg/m ² par jr pendant 5 jrs, cycle de 28 jrs	602 (570)*	A) RC = 0% [†] RP = 19% MS = 57% B) RC = 1% RP = 14% MS = 56%	A) 13,2 mois B) 12,1 mois	A) Grade 4 Diarrhée (1%) Grade 3 EPP (16%) Diarrhée (9%) Thrombophlébite profonde (1%) Stomatite (1%) B) Grade 4 Diarrhée (1%) Grade 3 Stomatite (13%) Diarrhée (9%) Septicémie (2%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

[†] Il y a eu une réponse complète parmi les 301 patients (0,3%).

Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; MS = maladie stable ; nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE II : Capécitabine en combinaison

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables (≥1 cas)
Van Cutsem <i>et al.</i> (2000) (46)	Phase II Étude randomisée Cancer colorectal avancé	A) et B) Capécitabine : voir annexe I C) Capécitabine : 1657 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs + leucovorin : 60 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	109 (108)* A) 39 B) 34 C) 35	A) et B) Voir annexe I C) RC = 6% RP = 17% MS = 63%	nd	A) et B) Voir annexe I C) Grade 4 Aucun Grade 3 EPP (23%) Diarrhée (20%) Douleur abdominale (9%) Vomissements (6%) Stomatite (3%) Nausées (3%)
Pfeiffer <i>et al.</i> (2003) (47)	Phase II Adéno- carcinome colorectal, 2 ^e intention, après traitement avec 5-FU, leucovorin et irinotécan	Capécitabine : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs + oxaliplatine : 130 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	34	RC = 0% RP = 26% MS = 32%	7,4 mois	Grade 4 Aucun Grade 3 Nausées et vomissements (9%) Neurotoxicité (6%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables (≥1 cas)
Scheithauer <i>et al.</i> (2003) (48)	Phase II Étude randomisée Cancer colorectal avancé, 1 ^{ère} intention	A) Capécitabine : 2000 mg/m ² , jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs + oxaliplatine : 130 mg/m ² , une fois par mois B) Capécitabine : 3500 mg/m ² , jrs 1 à 7, cycle de 21 jrs + oxaliplatine : 85 mg/m ² , deux fois par mois	89	A) RC = 7% RP = 36% MS = 44% B) RC = 7% RP = 48% MS = 27%	nd	A) Grade 4 Neutropénie (4%) Thrombocytopénie (2%) Grade 3 Neuropathie sensorielle (16%) Neutropénie (11%) Nausées et vomissements (11%) Diarrhée (9%) Neurotoxicité aiguë (4%) Thrombocytopénie (2%) Infection (2%) Atteinte de la fonction hépatique (2%) B) Grade 4 Aucun Grade 3 Neuropathie sensorielle (12%) Diarrhée (12%) Neutropénie (7%) Thrombocytopénie (7%) Nausées et vomissements (5%) Neurotoxicité aiguë (2%) Anémie (2%) EPP (2%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables (≥1 cas)
Shields <i>et al.</i> (2004) (49)	Phase II Carcinome colorectal avancé, 1 ^{ère} intention	A) Capécitabine : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs + oxaliplatine : 130 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs B) Capécitabine : 750 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs + oxaliplatine : 130 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs	A) 13 B) 35	A) RC = 0% RP = 39% MS = nd B) RC = 0% RP = 37% MS = 27%	nd	A) Grade 4 Diarrhée (23%) Grade 3 Diarrhée (38%) Douleur abdominale (31%) Vomissements (23%) Déshydratation (23%) Thrombose veineuse profonde (15%) B) Grade 4 Aucun Grade 3 Diarrhée (20%) Fatigue (20%) Douleur abdominale (17%) Vomissements (11%) Déshydratation (11%) Neuropathie (11%) Neutropénie (6%) Anémie (6%)
Bajetta <i>et al.</i> (2004) (50)	Phase II Étude randomisée Cancer colorectal métastatique, 1 ^{ère} intention	A) Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 2 à 15, cycle de 21 jrs + irinotécan : 300 mg/m ² , jr 1, cycle de 21 jrs B) Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 2 à 15, cycle de 21 jrs + irinotécan : 150 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	140	A) RC = 9% RP = 38% MS = 34% B) RC = 8% RP = 36% MS = 21%	nd	A) Grades 3 et 4 Diarrhée (30%) Nausées (11%) Vomissements (11%) Asthénie (6%) EPP (6%) B) Grades 3 et 4 Diarrhée (30%) Nausées (10%) Vomissements (4%) Asthénie (1%) EPP (1%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; RM = réponse mineure ; MS = maladie stable ;
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour (*bis in die*)

ANNEXE III : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

*Adapté de : Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

ANNEXE IV

Rédaction

M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, D.A.A., M.Sc.
D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

D^r Robert Arcand, pathologiste
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, secrétaire
D^r Félix Couture, hémato-oncologue, président
D^r André Jacques, directeur de l'amélioration de l'exercice – Collège des médecins du Québec
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal – Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
D^r Réal Lapointe, chirurgien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue
D^r Bernard Lespérance, hémato-oncologue
M^{me} Marie-Paule Martel, représentante de la population
M. Stéphane Roux, pharmacien – Conseil du médicament
D^r Luis Souhami, radio-oncologue

Conseil québécois de lutte contre le cancer

D^r Pierre Audet-Lapointe, gynéco-oncologue
M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière
D^r Mark Bernstein, pédiatre oncologue
M^{me} Marlène Côté, représentante des bénévoles
M^{me} Marie de Serres, infirmière
D^{re} Marie-Josée Drolet, médecin spécialiste en santé communautaire
D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue
M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne
D^{re} Carolyn Freeman, radio-oncologue
D^r Pierre Gfeller, omnipraticien
D^r Jean Latreille, hémato-oncologue, président
D^r Sylvain Leduc, médecin spécialiste en santé communautaire
M^{me} Ellen Paré, représentante de la population
D^r Arnaud Samson, omnipraticien, vice-président

ANNEXE V

Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le Conseil québécois de lutte contre le cancer ne donne aucune garantie et se dégage de toute responsabilité concernant le contenu et son utilisation.

Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par le traitement du cancer colorectal métastatique ou avancé.