



Dr. Thierry LECOMTE

5 FU oral

- Connaître les indications validées
- Connaître les modalités de surveillance
 - Quelle est la réglementation ?



Conflits d'intérêts

- Le Dr Thierry LECOMTE n'a pas déclaré de conflits d'intérêts

Le 5-FU oral

Dr Thierry LECOMTE

**Pôle de Pathologies Digestives,
Hépatiques et Endocriniennes**

CHU de Tours et

Université François-Rabelais

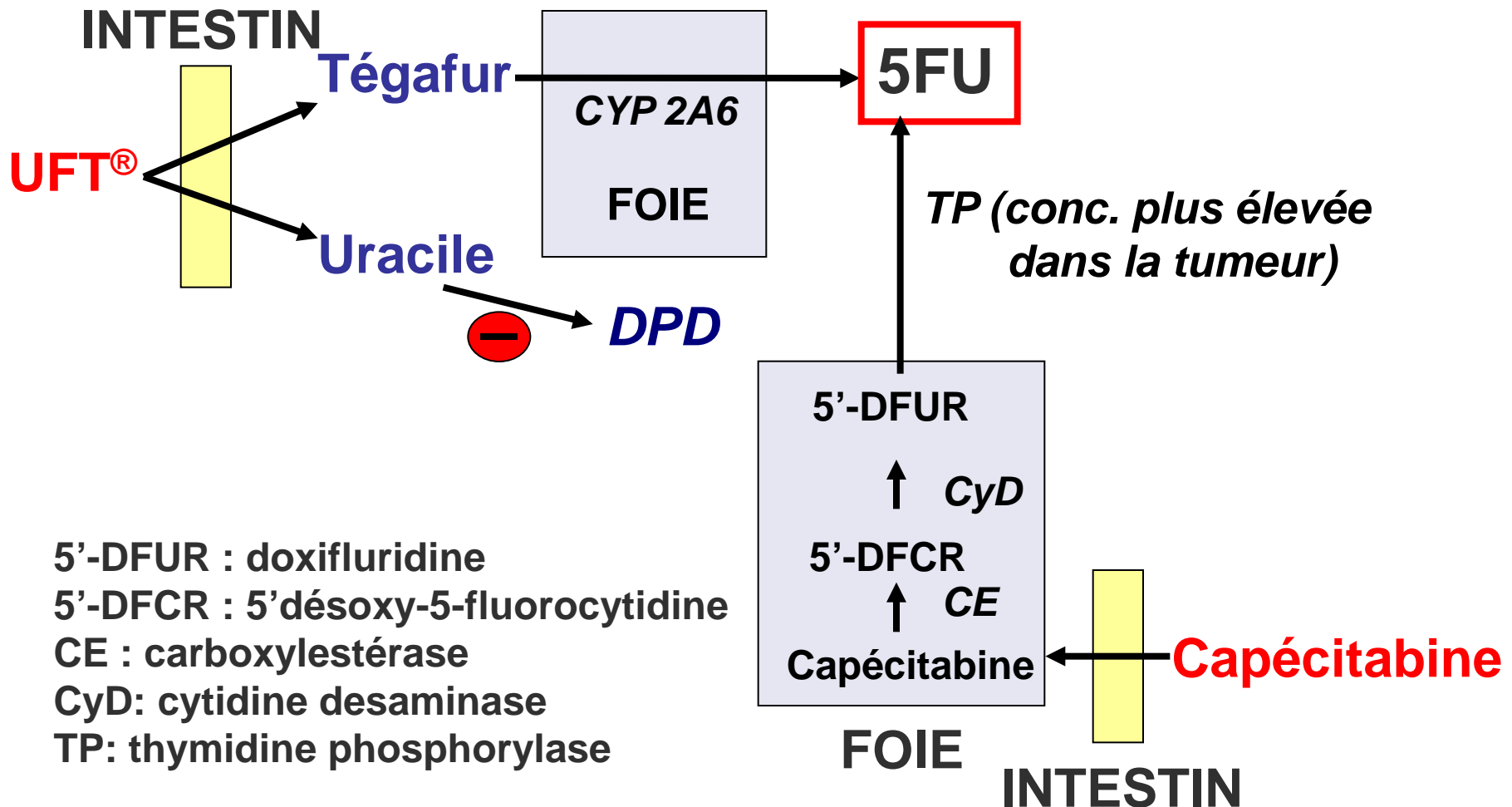
Rappels sur le 5-FU

- Défaut de synthèse de thymine → inhibition de la synthèse de l'ADN
 - Mécanisme d'action lié à des métabolites actifs
 - Optimisation du 5-FU
 - schémas de perfusion continue
 - prescription concomitante d'un modulateur de son mécanisme d'action (l'acide folinique)
- **progrès initiaux dans la chimiothérapie du cancer colorectal**
- Mauvaise biodisponibilité orale liée à la DPD intestinale

Quels sont les «5-FU» oraux disponibles en France ?

- La capécitabine (Xeloda[®])
- L'association uracile + tégafur (UFT[®])
- et d'autres en développement
- Le composé S1 (tégafer, un inhibiteur de la DPD et un inhibiteur de la phosphorylation du 5-FU en 5-FUMP)
= des pro-drogues du 5-FU

Biotransformations de la capécitabine et de l'UFT[®] en 5-FU



Quels sont les avantages et inconvénients potentiels d'une chimiothérapie orale ?

■ Avantages :

- Meilleure qualité de vie
- Moins anxiogène
- Gains de temps (patients et soignants)
- Moindre recours à la médicalisation (sujets âgés)
- Moindre coût (?)

■ Inconvénients :

- Moindre observance
- Moindre vigilance
- Plus grande variabilité interindividuelle pharmacologique

Place du 5-FU oral en oncologie digestive

■ Résultats d'études de phase III

- Cancer colorectal métastatique (en monothérapie et en association)
- Cancer du côlon adjuvant (en monothérapie)
- Radio-chimiothérapie néo-adjuvante du cancer du rectum
- Cancer du pancréas avancé
- Cancer oesogastrique avancé

Cancer colorectal métastatique – 5-FU oral en monothérapie - Phase III

Efficacité

Schéma	N	Tx de RO	TTP	Survie globale
Capécitabine	302	24,8 %	4,3 mois	12,5 mois
FUFOL	303	15,5 %	4,7 mois	13,3 mois
Capécitabine	301	18,9 %	5,2 mois	13,2 mois
FUFOL	301	15 %	4,7 mois	12,1 mois
UFT [®] /AF	409	11,7 %	3,5 mois	12,4 mois
FUFOL	407	14,5 %	3,8 mois	13,4 mois
UFT [®] /AF	190	10,5 %	3,4 mois	12,2 mois
FUFOL	190	9 %	3,3 mois	10,3 mois

■ Une équivalence entre les 5-FU oraux et le schéma FUFOL

Hoff, JCO2001; Douillard, JCO2002; Van Cutsem, JCO2001; Carmichael, JCO2002

Cancer colorectal métastatique – 5-FU oral en monothérapie – Phase III

Toxicités grade 3-4

	Capécitabine	UFT [®] /AF	FUFOL
Neutropénie	2 %	2 %	30 %
Diarrhée	13 %	20 %	13 %
Mucite	2 %	1 %	16 %
SMP (gr. 3)	17 %	0 %	1 %
Bilirubine	23 %	15 %	7 %

*Hoff, JCO 2001 ; Douillard, JCO 2002 ;
Van Cutsem, JCO 2001 ; Carmichael, JCO 2002*

La capécitabine - syndrome main-pied

Grade 1



**Engourdissements,
dysesthésies,
œdèmes - érythèmes**

Grade 2



**Engourdissements,
dysesthésies,
œdèmes-érythèmes
et douleurs**

Grade 3



**Desquamations
ulcérations
bulles douleurs**

- **Conduite à tenir :**

- Interruption jusqu'à résolution ou régression au grade 1
- Traitement locaux (crèmes hydratantes)

Mais, pas de données comparatives avec les schémas optimisés à base de 5-FU (ex. LV5FU2 « de Gramont »)

	LV5FU2 (n=217)	FUFOL (n=216)	UFT® ou capécitabine
RO	32,6 %	14,4 %	10-25 %
SSP	6,7 mois	5,5 mois	3,4-5,2 mois
SG	15,5 mois	14,2 mois	12,2-13,2 mois

Grade 3-4	LV5FU2 (n=1111)	UFT®	capécitabine
Neutropénie	4,7 %	2 %	2 %
Diarrhée	6,6 %	19 %	12 %
Mucite	2,2 %	2 %	2 %
SMP (gr. 3)	0,2 %	0 %	17 %

Cancer colorectal métastatique

Bi(tri)thérapies à base de 5-FU oral

Efficacité (Etudes de phase III)

Schéma	N	RO	TTP	SG
XELOX	171	37 %	8,9 mois	18,1 mois
FUOX	171	46 %	9,5 mois	20,8 mois
CAPOX	239	48 %	7,1 mois	16,8 mois
FUFOX	231	54 %	8 mois	18,8 mois
XELOX	156	46 %	8,8 mois	19,9 mois
FOLFOX6	150	42 %	9,3 mois	20,5 mois
XELOX +/- béva.	1017	-	8 mois	19,8 mois
FOLFOX4 +/- béva.	1017	-	8,5 mois	19,6 mois

■ Une efficacité équivalente

*Díaz-Rubio, JCO 2007 ; Porschen, JCO 2007 ;
Ducreux, ASCO 2007; Cassidy, ASCO 2007*

Cancer colorectal métastatique

XELOX vs FOLFOX4 et XELOX vs FOLFOX6

Tolérance

Toxicité grade 3-4	FOLFOX4 (n=649)	XELOX (n=655)	FOLFOX6 (n=149)	XELOX (n=155)
Neutropénie	43 %	6 %	47 %	5 %
Neutro. fébrile	5 %	< 1%	6 %	0 %
Diarrhée	11 %	20 %	7 %	13 %
SMP (gr. 3)	1 %	6 %	1 %	3 %
Neuropathie	17 %	17 %	25 %	11 %

Cancer colorectal métastatique

Bi(tri)thérapies à base de 5-FU oral

- Capécitabine / irinotécan → moins prometteuse (2 études de phase III)

CAPERI vs FOLFIRI

- Une étude négative en termes de survie sans progression et de tolérance
- Une étude interrompue prématurément en raison d'un taux élevé de décès dans le bras CAPERI
- Un facteur de confusion possible dans ces deux études : +/- celecoxib

Traitement adjuvant du cancer du côlon

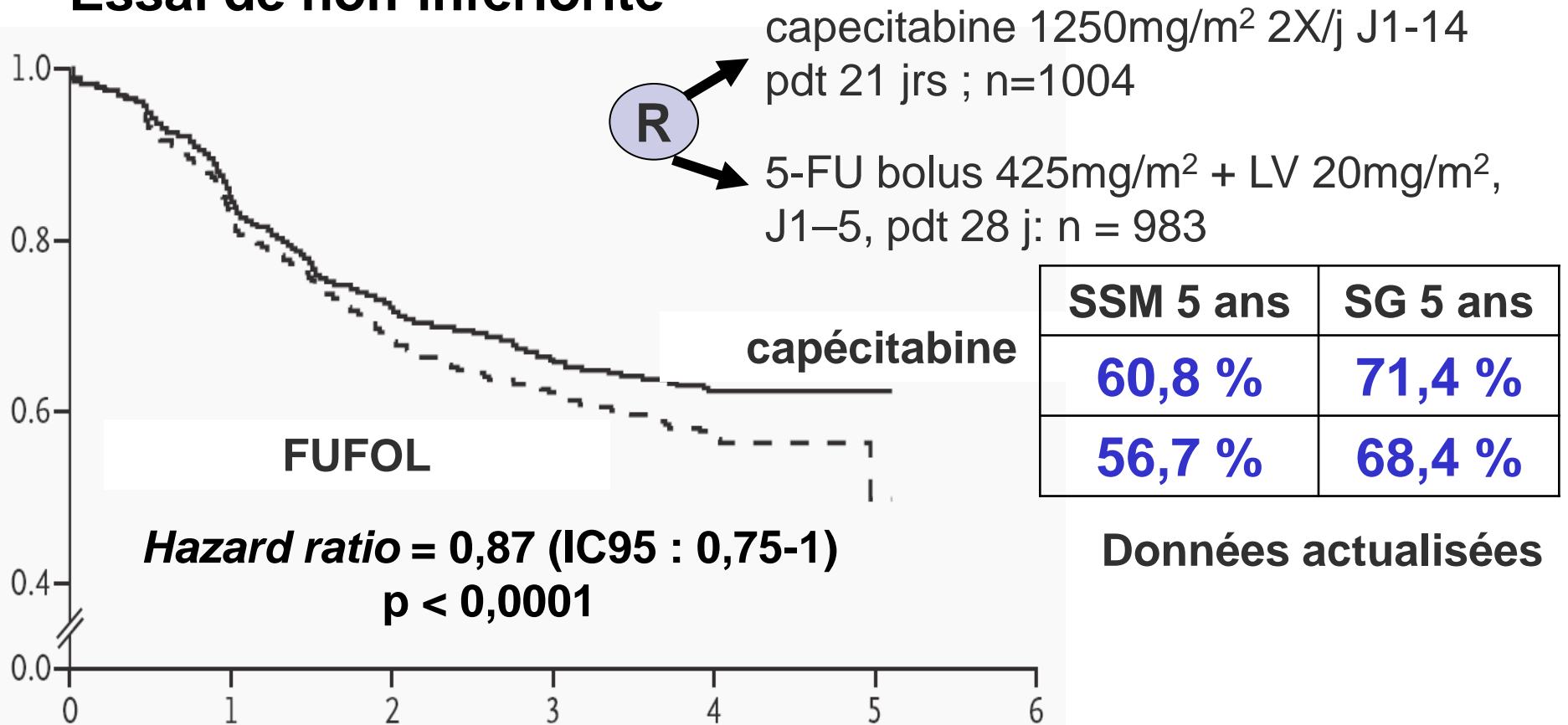
5-FU oral en monothérapie

- Deux études randomisées
 - Capécitabine vs FUFOL
 - UFT[®] vs FUFOL
- Perspectives :
 - FOLFOX4 → XELOX
 - XELOX + bévacicumab (?)

Capécitabine – cancer du côlon (st.III)

Objectif principal : Survie sans maladie

Essai de non-infériorité



• La capecitabine n'est pas inférieure au FUFOL

Test de supériorité : p = 0,05

Twelves, NEJM 2005 et ASCO GI 2008

UFT[®] – cancer du côlon (stade II-III)

Objectif principal : **Survie globale**

Essai d'équivalence

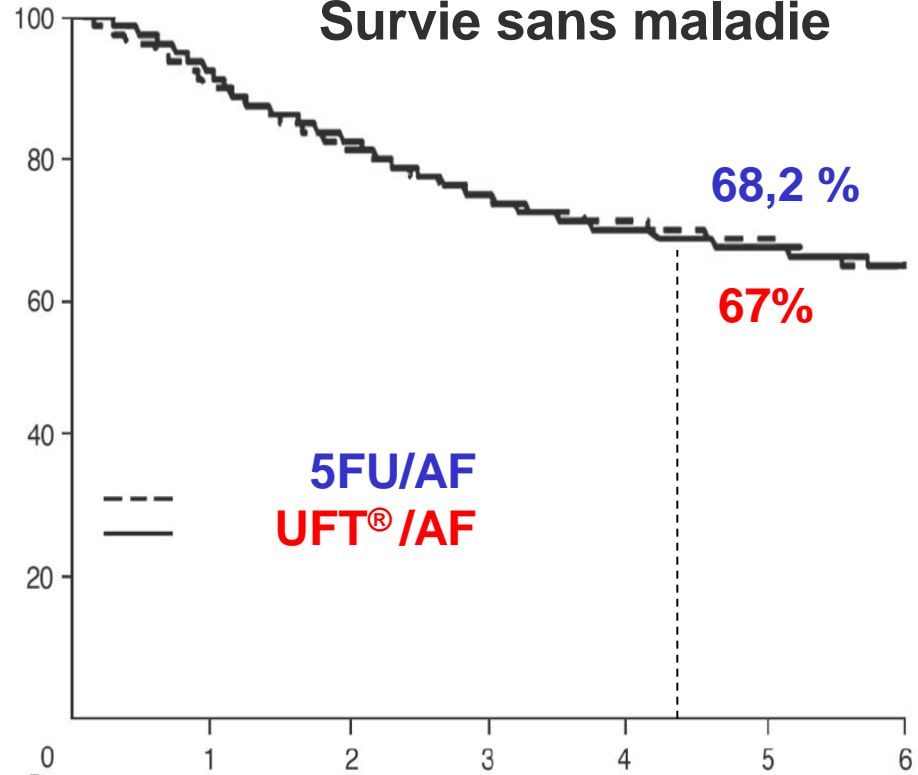
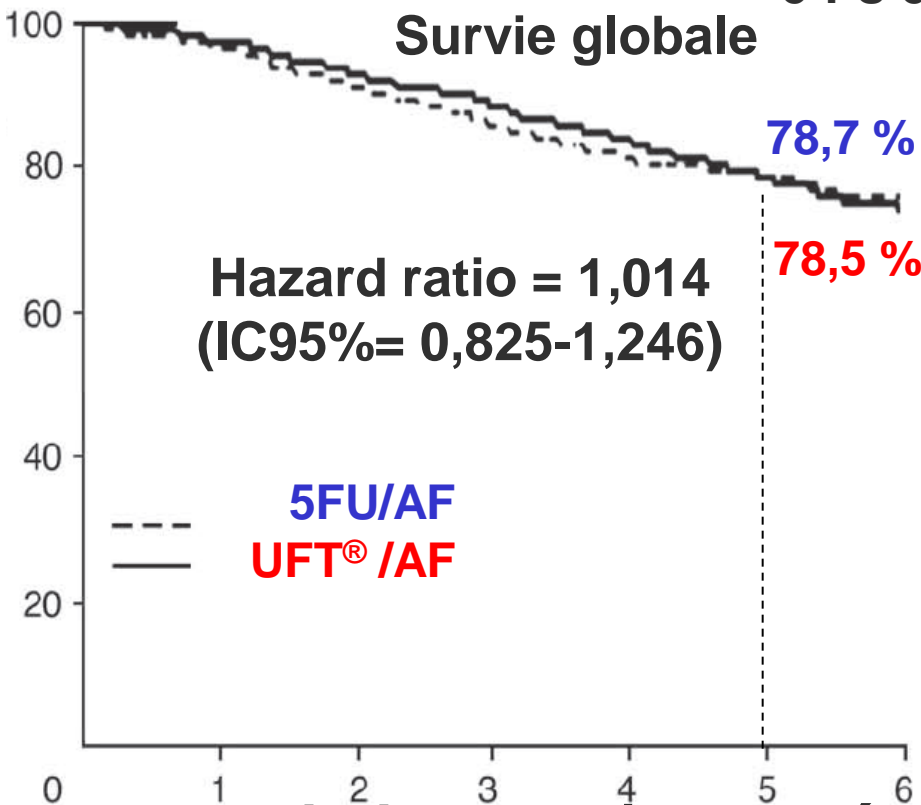
R

UFT[®] 300mg/m²/j+AF 90mg/j, 4 sem/5 ; n=781

5-FU 500mg/m²1h+AF 500mg/m², 6 sem/8; n=770

Survie globale

Survie sans maladie



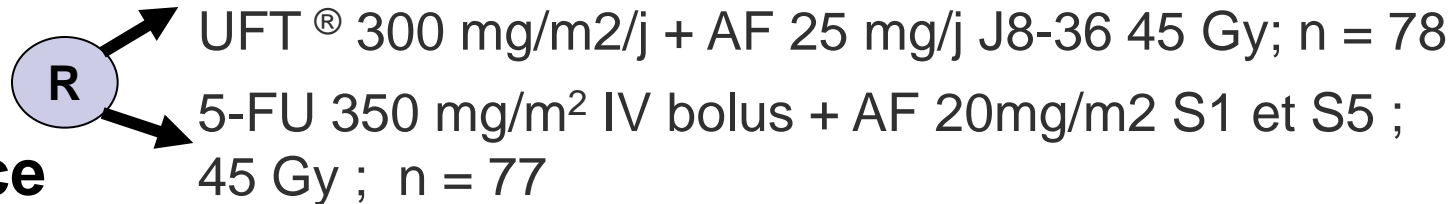
• L'association UFT/AF est équivalente au « FUFOL »

• Etude de qualité de vie : pas de différence *Lembersky, JCO 2006*

Cancer du rectum – Radio- chimiothérapie néoadjuvante (UFT[®])

Objectif principal : pCR et résécabilité

Essai
d'équivalence



	UFT/AF (N=76)	5FU/AF (N=76)
pCR	13,2 %	13,2 %
<i>downstaging</i>	59,2 %*	43,3 %
SSR (3 ans)	65,6 %	64,7 %
SG (3 ans)	74 %	87 %
Tx de récurrence locale 3 ans	8,9 %	7,5 %
Leucopénie gr. 3-5	0*	9,2 %

* p < 0,05

Cancer du pancréas avancé

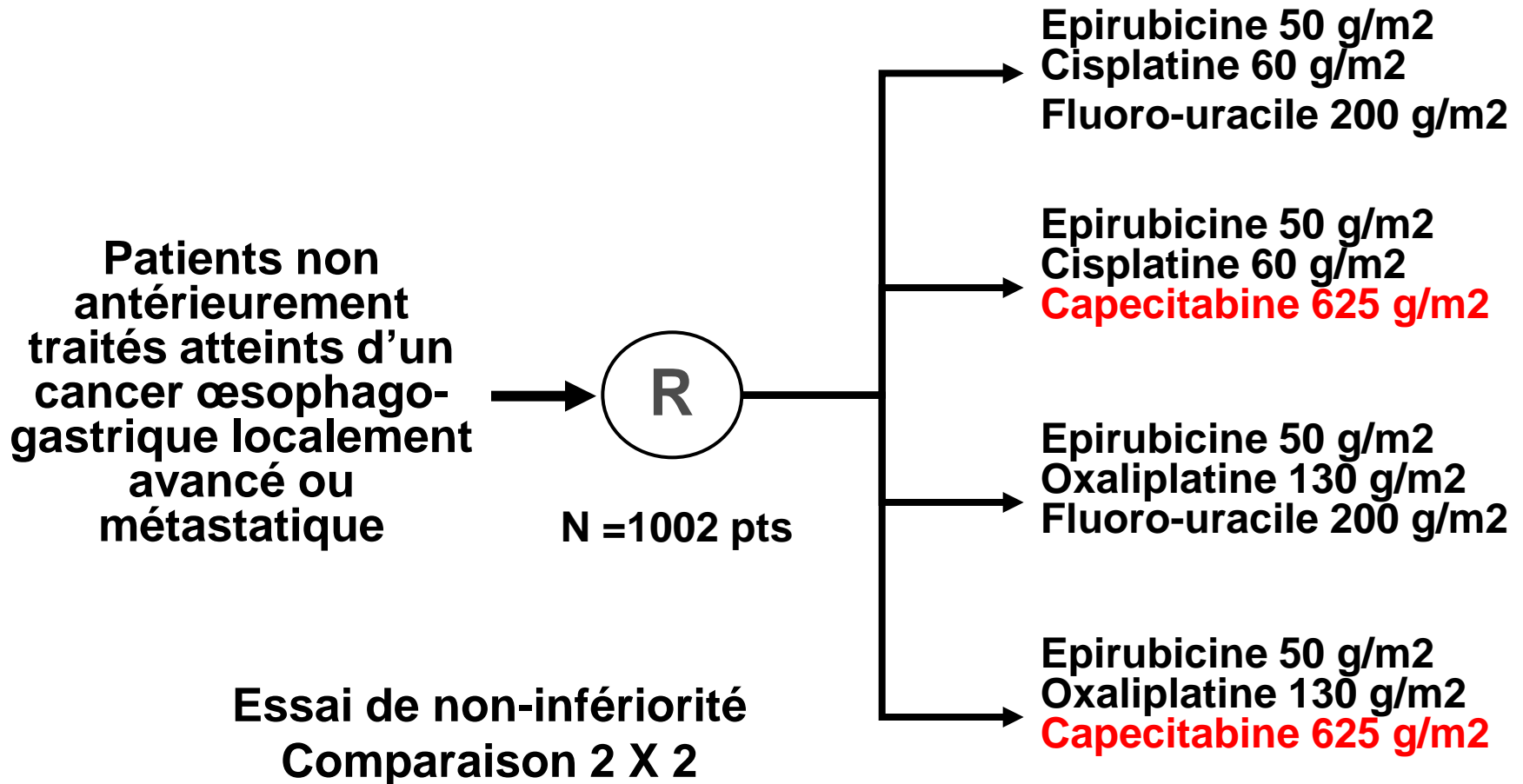
Gemcitabine + capécitabine

■ Deux études de phase III

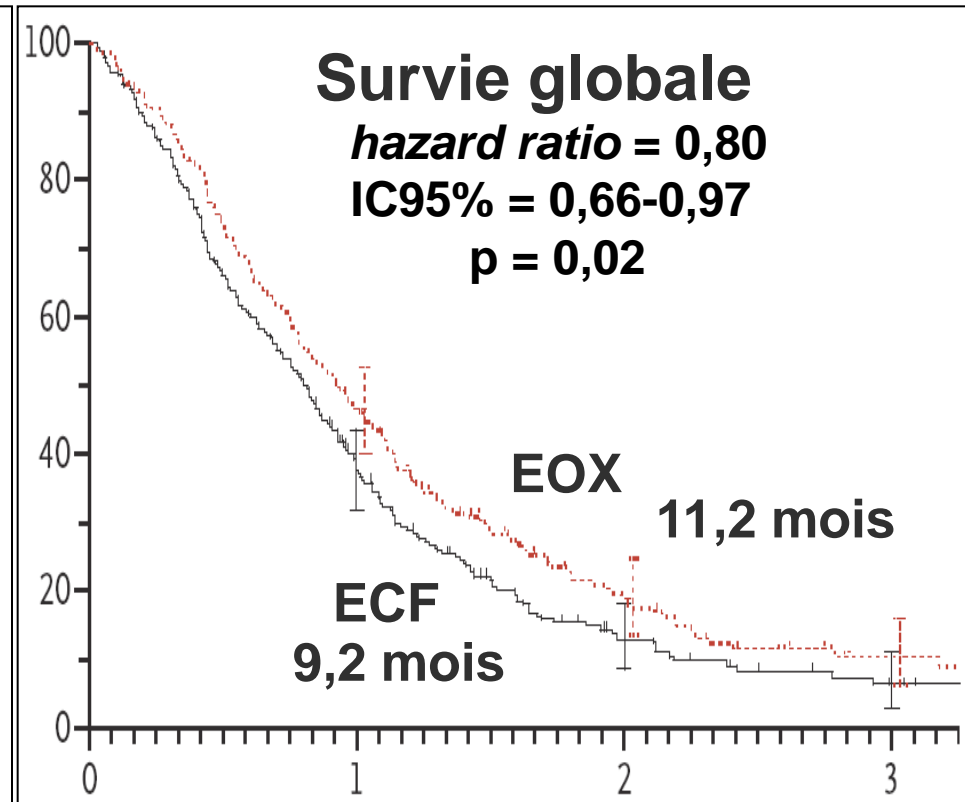
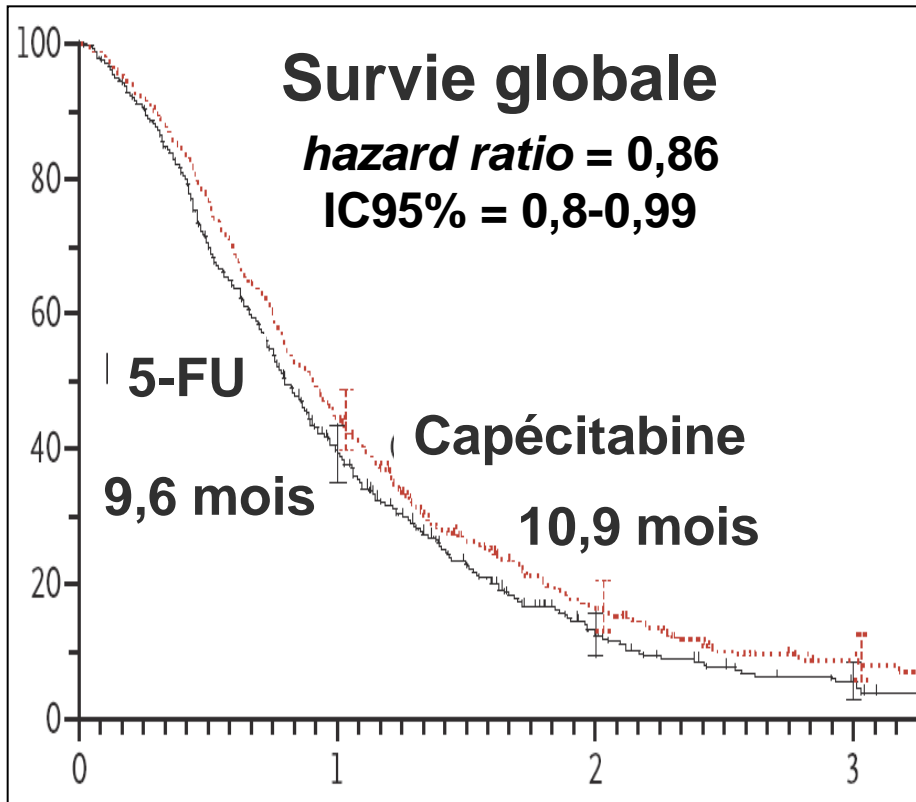
Schémas	N	RO	SSP	SG
Gemcitabine	159	7,9 %	3,9 mois	7,2 mois
Gemcitabine + Capécitabine*	160	10,1 %	4,3 mois NS	8,4 mois NS
Gemcitabine	266	7,1 %	-	6 mois
Gemcitabine + Capécitabine**	267	14,2 % <i>p=0,008</i>	-	7,4 mois <i>p=0,02</i>

Doses de capécitabine *: 1300 mg/m²/j 14 j/ 21 j **: 1660 mg/m²/j 21 j/ 28 j

Cancer oesogastrique avancé (1)

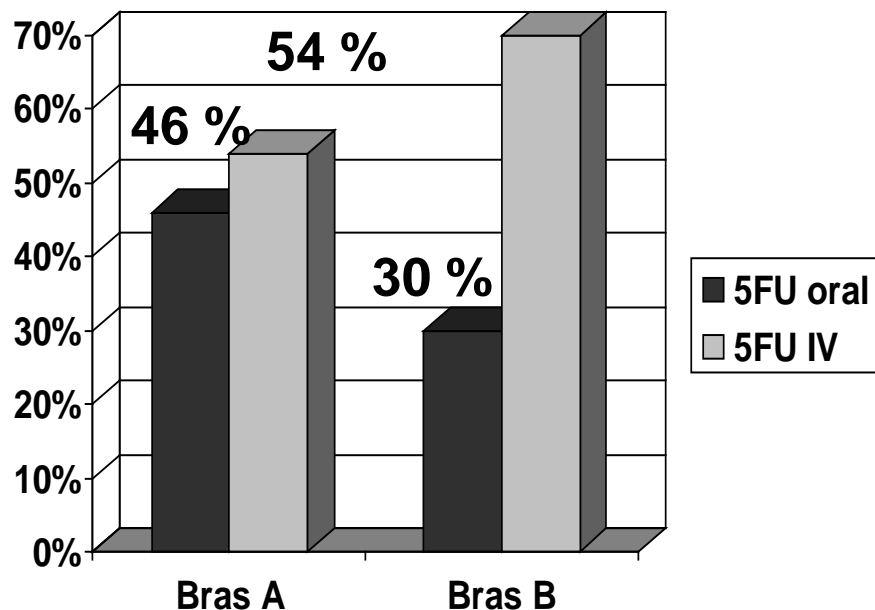
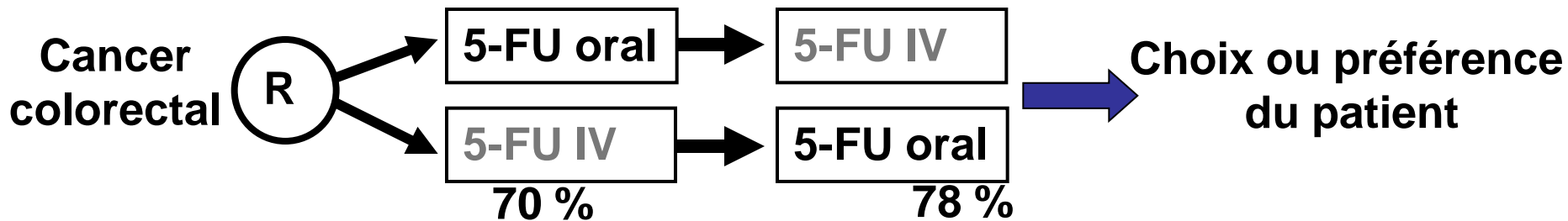


Cancer oesogastrique avancé (2)



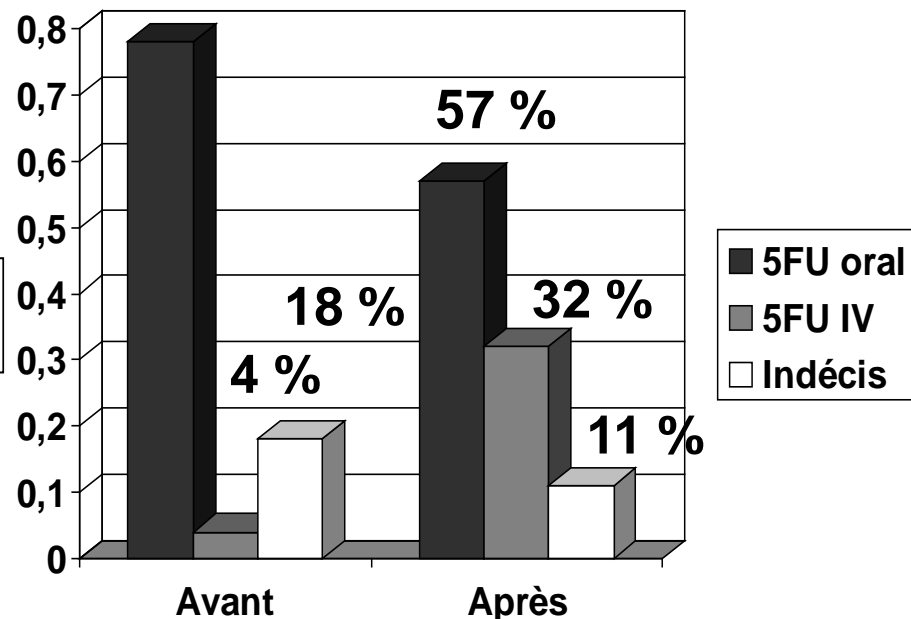
- La capécitabine n'est pas inférieure au 5-FU
- Le schéma EOX n'est pas inférieur au schéma ECF
- Pas de différence dans les scores de qualité de vie entre les bras

La chimiothérapie orale a-t-elle la préférence des patients ?



Choix des patients à l'issue de la période de traitement

Pfeiffer, Eur J Cancer 2006



Préférence des patients

Twelves, Ann Oncol 2006

Pour la pratique

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie (liste I)
- La capécitabine et l'UFT[®] sont dispensés en officine de ville
- Nécessité d'un carnet de liaison patient
- Mêmes méthodologies d'évaluation de la tolérance et de l'efficacité que pour le 5-FU IV
- La chimiothérapie orale ne doit pas être assimilée à une moindre gravité de la maladie et à une moindre innocuité

Pré-requis d'une chimiothérapie orale

- Evaluation du profil psychosocial du patient (compliance, vigilance)
- Information et éducation du patient +++
- Une collaboration active entre les différents acteurs:
 - oncologue,
 - médecin généraliste,
 - pharmacien,
 - infirmière libérale,
 - l'entourage du patient
- Traitements associés → risques d'interactions médicamenteuses (AVK, brivudine)

Le 5-FU oral : pas chez tous les patients

- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Vomissements, subocclusion, malabsorption
- Crainte d'une mauvaise compliance
- Etat général altéré avec risque important de médicalisation

Les posologies

■ En monothérapie :

- **Capécitabine** : 2500 mg/m² en deux prises pendant 2 semaines, puis une semaine de repos
- **UFT[®]/AF** : 300 mg/m²/j + acide folinique 90 mg/j en 3 prises + pendant 4 semaines puis une semaine de repos

■ En association :

- **XELOX** : **capécitabine** 1000 mg/m² en deux prises pendant 2 semaines, puis une semaine de repos
- **EOX** et **ECX** : **capécitabine** 625 mg/m² en deux prises en continu

Suivi thérapeutique

- Surveillance biologique régulière : NFS et bilan hépatique
- En cas de survenue d'effets indésirables : diminuer la posologie ou suspendre le traitement, avec reprise à la même posologie ou à une posologie moindre selon l'importance des effets indésirables
- Prudence en cas d'altération de la fonction rénale, hépatique, de signes d'occlusion et chez les patients âgés
- Surveillance accrue de l'INR pour les patients sous anticoagulants

Conclusions (1)

Indications :

- Cancer colorectal métastatique
 - UFT[®] et capécitabine = une option (↔ LV5FU2 ???)
 - XELOX = une option (↔ FOLFOX)
- Côlon adjuvant
 - UFT[®] et capécitabine = une option (↔ LV5FU2 ???)
- Cancer gastrique (palliatif et néo-adjuvant) : l' «ECF» moderne à base de capécitabine
- Cancer du pancréas avancé, voie biliaire, tumeur endocrine : capécitabine (et UFT[®]) → une option

Conclusions (2)

- L'utilisation du 5-FU oral est encore amené à se développer
- La chimiothérapie orale ne doit pas être une forme d'acharnement thérapeutique « allégé »
- Coopération entre les différents professionnels
 - équipes pluri professionnelles (oncogériatre)
 - organisation ville hôpital
- Relation clinicien/pharmacien/patient (et entourage)
 - contrôle de la prescription (carnet de liaison)
 - information du patient
 - adhésion au traitement
- Exige de modifier les comportements et les pratiques
- Études sur la qualité de vie et les coûts



Les Points forts

1. Deux médicaments sont actuellement disponibles en France : la capécitabine et l'UFT
2. Leurs effets pharmacodynamiques s'apparentent à ceux du 5-FU administré en perfusion continue
3. La capécitabine et l'association UFT/acide folinique sont équivalents au schéma FUFOL dans le traitement de 1ère ligne du cancer colorectal métastatique et dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III
4. Le 5-FU peut être remplacé par une fluoropyrimidine orale dans la radiochimiothérapie néo-adjuvante du cancer du rectum
5. Les fluoropyrimidines orales peuvent être associées à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan dans le traitement du cancer colorectal métastatique et, probablement dans un avenir proche, aux traitements ciblés
6. Dans le traitement du cancer gastrique avancé, le schéma classique ECF (association épirubicine-cisplatine-5FU en perfusion continue) peut être remplacé par le schéma ECC (association épirubicine-cisplatine-capécitabine)
7. La capécitabine et l'UFT sont prescrits uniquement à l'hôpital par un médecin spécialiste