

## Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) dans le traitement du cancer de la prostate

### INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent dans la population masculine québécoise. En 2003, selon l'Institut national du cancer du Canada, 3600 nouveaux cas seront diagnostiqués au Québec et 890 décès y seront attribués (1).

La capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) 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-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylesterase. La 5'-deoxy-5-fluorocytidine est métabolisée en 5'-deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine, 5'-DFUR) par l'activité de la cytidine deaminase, 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 (2-5). Une concentration plus élevée de la molécule active, soit le 5-FU, pourrait alors être obtenue dans les tumeurs, augmentant ainsi son index thérapeutique. Le présent avis fait partie d'une série réalisée avec l'objectif d'identifier le potentiel de la capécitabine dans les indications émergentes.

### MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1996 jusqu'en novembre 2003, a été effectuée en utilisant les outils de recherche *MEDLINE PubMed* et *CancerLit* et les combinaisons de mots clés *capecitabine* et *prostate cancer* ainsi que *Xeloda* et *prostate cancer*. 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*, *Cancer Care Ontario*, la *British Columbia Cancer Agency* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), ont été consultés. Les abrégés des réunions annuelles de l'ASCO de 2000 à 2003 sur le sujet ont été pris en considération. 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 et les abrégés publiés, ceux pour lesquels les données étaient insuffisantes, fragmentaires ou ne permettaient pas une analyse appropriée de l'utilisation de la capécitabine dans chaque type de cancer pris individuellement ont été rejetés. Les études dans le cadre desquelles moins de dix patients ont été traités avec de la capécitabine, les rapports de cas, les lettres ouvertes et les éditoriaux n'ont pas été considérés. Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour rédiger les recommandations.

## RÉSULTATS

### *Résultats de la revue de la documentation scientifique*

La revue de la documentation scientifique n'a permis d'identifier qu'un seul abrégé portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de la prostate (6). Le seul article publié a été rejeté, puisqu'il s'agissait d'un rapport de cas (7). Aucune étude de phase III, ni guide de pratique clinique, ni résumé de données probantes n'a été recensé.

### *Résultats de la revue de données probantes*

#### **Capécitabine en monothérapie**

L'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de la prostate hormono-réfractaire ou ayant progressé malgré une orchidectomie a fait l'objet d'une étude de phase II (6). Parmi les 25 patients de l'étude, 12 % ont présenté une réponse partielle définie sur la base d'une régression du taux d'antigène prostatique sérique (APS), 12 % une réponse mineure. Le temps de réponse moyen avant que le taux d'APS ne progresse à nouveau fut de 9 semaines. On rapporte 12 % de décès au cours de l'étude, respectivement dus à une septicémie suivant une inflammation des muqueuses et une leucopénie, à une septicémie présumée accompagnée d'une inflammation des muqueuses causée par la chimiothérapie et la radiothérapie concomitante, et à un dysfonctionnement cérébral ayant mené au coma.

#### **Capécitabine en combinaison**

Aucune étude portant sur l'utilisation de la capécitabine en combinaison dans le traitement du cancer de la prostate n'a été recensée.

## DISCUSSION

Jusqu'à présent, la chimiothérapie systémique demeure une modalité dont la place reste à déterminer dans le traitement du cancer de la prostate. L'efficacité de l'hormonothérapie est reconnue lorsque le cancer est de stade avancé (8). Les modalités thérapeutiques utilisées lorsque le cancer est hormono-réfractaire sont moins efficaces (9,10). La combinaison de prednisone et de mitoxantrone est une des options thérapeutiques utilisées chez ces patients (11-13).

L'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de la prostate n'a fait l'objet d'aucune étude publiée. Les seuls résultats disponibles ont été rapportés dans un abrégé et sont des données probantes de niveau IV (voir annexe II). Ils concluent que l'activité de la capécitabine n'est que mineure (6). De plus, le traitement semble comporter des toxicités significatives pour les patients.

## CONCLUSION

Étant donné la présence d'autres modalités thérapeutiques reconnues pour les stades avancés du cancer de la prostate et en raison de l'absence de données probantes, l'utilisation de la capécitabine seule ou en combinaison ne constitue pas une option thérapeutique valable pour ce type de cancer.

## RECOMMANDATIONS

Considérant la quasi-absence d'études portant sur la capécitabine dans le traitement du cancer de la prostate et donc de données probantes, le Conseil québécois de lutte contre le cancer recommande :

- 1) que ne soit pas reconnue comme pertinente l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du cancer de la prostate;
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine dans le traitement du cancer de la prostate lorsque les résultats de nouvelles études seront publiés.

## RÉFÉRENCES

1. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2003. Toronto, Canada: 2003.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Morant RH, Dietrich D, Gillessen S, Bonomo M, Borner M, Bauer J et al. Capecitabine in hormone-refractory metastatic prostate cancer : a phase II trial of the SAKK. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2442.
7. El Rayes BF, Black CA, Ensley JF. Hormone-refractory prostate cancer responding to capecitabine. *Urology* 2003;61(2):462.
8. Cellini N, Luzzi S, Morganti AG, Mantini G, Valentini V, Racioppi M et al. Hormono-radiotherapy in prostatic carcinoma: prognostic factors and implications for combined modality treatment. *Tumori* 2002;88(6):495-9.
9. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):14-24.
10. Rosenbaum E, Carducci MA. Pharmacotherapy of hormone refractory prostate cancer: new developments and challenges. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2003;4(6):875-87.
11. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J.Clin.Oncol.* 1996;14(6):1756-64.

12. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(6):1654-63.
13. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J.Urol.* 2002;168(6):2439-43.

## ANNEXE I

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Morant <i>et al.</i> (6)	<b>Phase II</b> Cancer de la prostate hormono-réfractaire ou ayant progressé après une orchidectomie	<b>Capécitabine</b> : 1250 mg/m <sup>2</sup> , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	25	RC = 0% RP = 12% RM = 12% MS = nd	nd	<b>Décès (12%)</b>  <b>Grade 3</b> EPP (16%) leucopénie (4%)

\* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable.

### Légende :

RC = réponse complète ; RP = réponse mineure ; RM = réponse mineure ; MS = maladie stable ;  
nd = non disponible ; EPP = érythrodysesthésie palmo-plantaire ; b.i.d. = deux fois par jour

## ANNEXE II : 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 III**

#### ***Rédaction***

Alain Bureau, pharmacien  
Martin Coulombe, M.Sc.  
D<sup>r</sup> Félix Couture, hémato-oncologue

#### ***Révision interne et adoption***

##### **Comité de l'évolution de la pratique médicale**

D<sup>r</sup> Robert Arcand, pathologiste  
M<sup>me</sup> Nicole Beauchesne, infirmière  
M. Alain Bureau, pharmacien  
D<sup>re</sup> Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, Centre de coordination de lutte contre le cancer du Québec  
M. Martin Coulombe, secrétaire  
D<sup>r</sup> Félix Couture, hémato-oncologue, président  
D<sup>r</sup> 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<sup>r</sup> Réal Lapointe, chirurgien  
D<sup>r</sup> Jean Latreille, hémato-oncologue  
D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hémato-oncologue  
M<sup>me</sup> Marie-Paule Martel, représentante de la population  
M. Stéphane Roux, pharmacien – Conseil du médicament  
D<sup>r</sup> Luis Souhami, radio-oncologue

##### **Conseil québécois de lutte contre le cancer**

D<sup>r</sup> Pierre Audet-Lapointe, gynéco-oncologue  
M<sup>me</sup> Nicole Beauchesne, infirmière  
D<sup>r</sup> Mark Bernstein, pédiatre oncologue  
M<sup>me</sup> Marlène Côté, représentante des bénévoles  
M<sup>me</sup> Marie de Serres, infirmière  
D<sup>re</sup> Marie-Josée Drolet, médecin spécialiste en santé communautaire  
D<sup>re</sup> Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue  
M<sup>me</sup> Danielle Ferron, pharmacienne  
D<sup>re</sup> Carolyn Freeman, radio-oncologue  
D<sup>r</sup> Pierre Gfeller, omnipraticien  
D<sup>r</sup> Jean Latreille, hémato-oncologue, président  
D<sup>r</sup> Sylvain Leduc, médecin spécialiste en santé communautaire  
M<sup>me</sup> Ellen Paré, représentante de la population  
D<sup>r</sup> Arnaud Samson, omnipraticien, vice-président  
D<sup>re</sup> Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, représentante du Centre de coordination de la lutte contre le cancer au Québec

### **ANNEXE IV**

### *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 de la prostate.