

Avis sur l'utilisation de la capécitabine (Xeloda®) dans le traitement du carcinome des cellules rénales métastatique

INTRODUCTION

En 2003, selon l'Institut national du cancer du Canada, 1040 nouveaux cas de cancer du rein seront diagnostiqués au Québec et 410 décès y seront attribués (1). Le carcinome des cellules rénales (CCR) est une tumeur relativement rare qui correspond environ à 3 % des tumeurs de l'adulte mais représente le type de tumeur rénale le plus fréquent et le troisième type de cancer le plus fréquemment rencontré par les urologues (2). Le CCR est généralement réfractaire aux traitements systémiques les plus traditionnels incluant la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie (2,3). L'identification de nouveaux agents chimiothérapeutiques ayant une activité anti-tumorale significativement améliorée par rapport aux options thérapeutiques existantes demeure une priorité pour le traitement des CCR (3).

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-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 (4-7). 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 *renal cancer* ainsi que *Xeloda* et *renal 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 a permis d'identifier six publications, soit deux articles (8,9) et quatre abrégés (10-13), présentant les résultats d'études de phase II portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du CCR métastatique. De plus, un abrégé (14) et un article (15) rapportent les résultats d'études de phase I/II et de phase I, respectivement. 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

Une étude de phase II, par Wenzel *et al.*, a porté sur l'utilisation de la capécitabine en monothérapie après échec aux thérapies conventionnelles (immunothérapie en première et deuxième intentions) (voir annexe I) (8). La réponse a été partielle chez 9 % des 23 patients évaluable, mineure chez 22 % d'entre eux et la maladie est demeurée stable dans 57 % des cas. Selon un abrégé de Pagliaro *et al.*, la capécitabine utilisée en agent seul en première intention de chimiothérapie suivant ou non une immunothérapie n'a entraîné aucune réponse tumorale et la maladie est demeurée stable chez 21 % des 14 patients évaluable (10).

Capécitabine en combinaison

Dans le cadre d'une étude de phase II réalisée chez 30 patients par Oevermann *et al.*, la capécitabine a été administrée en première intention de traitement du CCR métastatique en combinaison avec de l'interféron-alpha (IFN α), de l'interleukine-2 humaine recombinante (rHuIL-2) et de l'acide 13-cis rétinolique (voir annexe II) (9). Sept pour cent (7 %) de réponses complètes et 27 % de réponses partielles ont été obtenues. De plus, la maladie est demeurée stable chez 40 % des patients. Lorsque la capécitabine a été utilisée en première intention, suivant ou non une immunothérapie, en combinaison avec de l'IFN α , 4 et 0 % de réponses complètes, 7 et 25 % de réponses partielles et 23 et 33 % de cas où la maladie est demeurée stable ont été rapportés chez 27 et 24 patients, respectivement, dans deux abrégés d'études de phase II (11,12). Chez 66 et 42 % des patients de ces études, la maladie a progressé malgré le traitement. La combinaison de la capécitabine et de la gemcitabine a aussi fait l'objet d'une étude de phase II par Waters *et al.* (13). Des réponses partielles ont été observées chez 21 % des 14 patients évaluable et la maladie est demeurée stable chez 36 % d'entre eux. Finalement, Wenzel

et al. dans une étude de phase I/II ont évalué la toxicité et l'efficacité de la capécitabine utilisée chez 15 patients en combinaison avec l'interféron-gamma1b (IFN γ 1b) et la rHuIL-2 ou avec l'IFN α (14). Aucune réponse complète n'a été observée et un taux de réponses partielles de 17 % a été rapporté chez les 12 patients évaluable. La maladie est demeurée stable chez 50 % des patients.

Innocuité

Les traitements ont été généralement bien tolérés et les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été la diarrhée, les nausées et vomissements, la neutropénie et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (voir annexes I et II) (8-15). La combinaison de la capécitabine et de l'IFN α a provoqué de rares effets indésirables de grades 3 et 4 dans une étude de phase I réalisée par Chang *et al.* chez 27 patients (15). Dans une des études de phase II portant sur la même combinaison, les effets indésirables ont nécessité une réduction de dose chez 63 % des patients (11). Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été fréquents chez les patients traités avec une combinaison de capécitabine et de gemcitabine (13). Aux effets indésirables mentionnés précédemment se sont ajoutés des infections, de la thrombocytopénie, des événements thromboemboliques et de la léthargie.

DISCUSSION

L'immunothérapie constitue une option utilisée en première intention de traitement du CCR avancé. Il n'existe pas vraiment d'alternative pour les patients ne répondant pas à l'immunothérapie ou progressant suite à ce type de traitement (8). Les résultats publiés à ce jour suggèrent une certaine activité de la capécitabine dans le traitement du CCR (8-14). Toutefois, les études sur l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine utilisée en combinaison ne permettent pas d'identifier la contribution réelle de la capécitabine par rapport à l'immunothérapie (9,11,12,14) ou à la gemcitabine (13) utilisées seules. Les données probantes sont de niveau IV (voir annexe III).

La posologie optimale, l'utilisation en combinaison et le niveau d'utilisation demeurent à préciser. Les effets indésirables de grade 3 ont été relativement rares et ceux de grade 4, quasi absents. Il serait raisonnable de porter une attention particulière aux publications à paraître sur le sujet afin que des recommandations quant à l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du CCR en dehors d'un contexte expérimental soient émises, lorsque les données probantes le justifieront.

CONCLUSION

À ce jour, les données probantes disponibles ne justifient pas l'utilisation de la capécitabine, seule ou en combinaison, dans un contexte autre que celui de la recherche clinique.

RECOMMANDATIONS

Considérant le peu d'études publiées portant sur l'utilisation de la capécitabine dans le traitement du carcinome des cellules rénales métastatique et la rareté des 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 carcinome des cellules rénales métastatique;
- 2) que soit réévaluée la valeur thérapeutique de la capécitabine dans le traitement du carcinome des cellules rénales métastatique 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. El Galley R. Surgical management of renal tumors. *Radiol.Clin.North Am.* 2003;41(5):1053-65, vii.
3. Milowsky MI, Nanus DM. Chemotherapeutic strategies for renal cell carcinoma. *Urol.Clin.North Am.* 2003;30(3):601-9, x.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, Mader R, Kramer G, Marberger M et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. *Am.J.Kidney Dis.* 2002;39(1):48-54.
9. Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schrader A, Patzelt T et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br.J.Cancer* 2000;83(5):583-7.
10. Pagliaro LC, Perez CA, Tu SM, Daliani DD. Phase II study of capecitabine single-agent therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1780.
11. Segota E, Mekhail T, Olencki T, Hutson T, Wacker B, Dreicer R et al. Phase II trial of capecitabine and rHuIFN-alfa2a in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1674.

12. Padrik P, Leppik K, Arak A. A phase II study of combination therapy with capecitabine and interferon-alfa2A (INFa) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1626.
13. Waters JS, Moss C, Hackett S, James M, Pyle L, A'Hern R et al. A phase II trial of gemcitabine (GEM) plus capecitabine (CAPE) in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2003;22:abstract 1549.
14. Wenzel C, Locker GJ, Benkoe T, Mader RM, Kramer G, Marberger M et al. Pilot study of capecitabine (CAP) in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 2404.
15. Chang DZ, Olencki T, Budd GT, Peereboom D, Ganapathi R, Osterwalder B et al. Phase I trial of capecitabine in combination with interferon alpha in patients with metastatic renal cancer: toxicity and pharmacokinetics. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2001;48(6):493-8.

ANNEXE I : Capécitabine en monothérapie

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Wenzel <i>et al.</i> (8)	Phase II CCR métastatique après échec de l'immunothérapie de 1 ^{ère} ou 2 ^e intention	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	26 (23)*	RC = 0% RP = 9% RM = 22% MS = 57%	13 mois	Grade 4 aucun Grade 3 EPP (8%) anémie (4%)
Pagliari <i>et al.</i> (10)	Phase II CCR métastatique, 1 ^{ère} intention de chimiothérapie suivant ou non une immunothérapie	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs	15 (14)*	RC = 0% RP = 0% MS = 21%	nd	Grades 3 et 4 toxicités gastro-intestinales (21%)

* 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

ANNEXE II : Capécitabine en combinaison

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Oevermann <i>et al.</i> (9)	Phase II CCR métastatique	Capécitabine : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 5, sem. 5 à 8, cycle de 56 jrs Interféron-a : 10 MIU/m ² , jrs 1,3 et 5, sem. 5 à 8 ; 5 MIU/m ² , jr 1, sem. 1 et 4, jrs 1, 3 et 5, sem. 2 et 3, cycle de 56 jrs Interleukine-2 : 10 MIU/m ² , jrs 3 à 5, sem. 1 et 4 ; 5 MIU/m ² , jrs 1,3 et 5, sem. 2 et 3, cycle de 56 jrs Acide 13-cis rétinoïque : 34mg/m ² , jrs 1 à 56, cycle de 56 jrs	30	RC = 7% RP = 27% MS = 40%	nd	Grade 4 aucun Grade 3 malaise (7%) nausées et vomissements (3%) stomatite (3%)
Segota <i>et al.</i> (11)	Phase II CCR métastatique, 1 ^{ère} intention de chimiothérapie suivant ou non une immunothérapie	Capécitabine ⁺ : <u>pts 1 à 14</u> : 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14 et 22 à 36 <u>pts 15 à 28</u> : 825 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14 et 22 à 36 Interféron-a : 3 MU/m ² , t.i.w.	28 (27)*	RC = 4% RP = 7% MS = 23%	nd (survie à un an = 48%)	Grade 4 aucun Grade 3 toxicités gastro- intestinales (41%) EPP (26%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Padrik <i>et al.</i> (12)	Phase II CCR métastatique, 1 ^{ère} intention	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14 , cycle de 21 jrs Interféron-a : 6 MU/m ² , t.i.w.	24	RC = 0% RP =25% MS = 33%	257 jrs	Grades 3 et 4 fatigue (33%) nausées (13%) EPP (13%) anorexie (8%) vomissements (4%) anémie (4%) neutropénie (4%)
Waters <i>et al.</i> (13)	Phase II CCR métastatique	Capécitabine : 1300 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Gemcitabine : 1200 mg/m ² , jrs 1 et 8, cycle de 21 jrs	16 (14)*	RC = 0% RP = 21% MS = 36%	nd	Grades 3 et 4 neutropénie (56%) EPP (19%) thrombocytopénie (19%) infection (19%) diarrhée (13%) éruptions cutanées (13%) anémie (6%) léthargie (6%) vomissements (6%)
Wenzel <i>et al.</i> (14)	Phase I/II CCR métastatique	Capécitabine : 1250 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14 , cycle de 21 jrs Immunothérapie a) <u>Interféron-γ</u> 100 mg/jr, 5 jrs consécutifs, sem. 1 et 2, cycle de 42 jrs <u>Interleukine-2</u> 4,5 MU/jr, 4 jrs consécutifs, sem. 3 et 4, cycle de 42 jrs b) <u>Interféron-α</u> 6 MioIE/jr, t.i.w.	15 (12)*	RC = 0% RP = 17% MS = 50%	nd	Grade 4 aucun Grade 3 EPP (13%) stomatite (7%)

Auteurs	Étude	Dosage	Nombre de patients	Réponse tumorale	Survie médiane	Effets indésirables
Chang <i>et al.</i> (15)	Phase I CCR métastatique	Capécitabine : 825 ou 1000 mg/m ² , b.i.d., jrs 1 à 14, cycle de 21 jrs Interféron-a 1,5 ou 3 MU/m ² , t.i.w.	27	nd	nd	Grade 4 neutropénie (4%) Grade 3 neutropénie (4%) EPP (11%)

* Nombre de patients chez qui la réponse était évaluable

+ Une réduction de dose a été nécessaire chez 79% des 14 premiers patients. L'étude a été poursuivie à dose réduite chez les patients 15 à 28.

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 ;
t.i.w. = trois fois par semaine

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

Alain Bureau, pharmacien
Martin Coulombe, M.Sc.
D^r Félix Couture, 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
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, Centre de coordination de lutte contre le cancer du Québec
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
D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, représentante du Centre de coordination de la lutte contre le cancer au Québec

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 du rein.