

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 octobre 2018

*capecitabine***XELODA 150mg, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 365 7462 5)

XELODA 500mg, comprimé pelliculé

B/120 (CIP : 34009 365 7456 4)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01BC06 (cytostatique antimétabolite)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Xeloda est indiqué - en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection. - dans le traitement du cancer colorectal métastatique. - en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine - en association avec le docetaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Procédure centralisée) : 02/02/2001 Rectificatifs du RCP : 26/06/2013 (cf. avis de la Commission du 02/10/2013)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immuno-modulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Anti-métabolites L01BC Analogues de la pyrimidine L01BC06 Capecitabine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités XELODA réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 17/08/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de XELODA était important dans les indications de l'AMM.

Dans son avis du 30 juin 2010 concernant la spécialité TAXOTERE (docetaxel), la Commission a considéré que le SMR était important dans l'indication associant le docétaxel à la capecitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Xeloda est indiqué en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection (voir rubrique 5.1 du RCP).

Xeloda est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique (voir rubrique 5.1 du RCP).

Xeloda est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine (voir rubrique 5.1 du RCP).

Xeloda en association avec le docétaxel (voir rubrique 5.1 du RCP) est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature mentionnées dans chacune des indications ci-après :

4.1.1 Cancer du côlon, stade III, en traitement adjuvant

► Une publication (Twelves *et al.* 2012¹) rapportant les résultats finaux ainsi que des analyses supplémentaires de l'étude pivot X-ACT. Les résultats finaux de cette étude ont déjà été évalués par la Commission de la transparence du 7 septembre 2011.

► Une publication (Haller *et al.* 2011²) rapportant les résultats de l'étude NO16968 qui ont déjà été pris en compte dans l'avis de la Commission de la Transparence du 30 juin 2010.

4.1.2 Cancer colorectal métastatique

► Une méta-analyse (Cassidy *et al.* Annals of Oncology 2011³) ayant pour objectif de comparer l'efficacité des protocoles de chimiothérapie contenant de la capecitabine orale aux protocoles de chimiothérapie contenant du 5-FU intraveineux sur la survie globale des patients atteints de cancers gastro-intestinaux, dont le cancer colorectal métastatique.

Les conclusions de l'auteur suggèrent une non-infériorité des protocoles à base de capécitabine orale par rapport aux protocoles à base de 5-FU intraveineux en terme de survie globale chez les patients atteints de cancers gastro-intestinaux (Hazard Ratio = 0,94 ; IC95% : [0,89-1,00]). La valeur seuil de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du Hazard ratio permettant de conclure à la non-infériorité n'a cependant pas été mentionnée dans la publication.

► Une étude rétrospective des données de l'essai COIN (Madi *et al.* 2012⁴) ayant pour objectif de comparer l'association oxaliplatine et capecitabine (OXCcap) à l'association oxaliplatine et 5-FU (OxFU) avec ou sans cetuximab dans le traitement du cancer colorectal avancé.

Les résultats de cette étude suggèrent une efficacité similaire des protocoles OXCcap et OxFU sur la survie globale et sur la survie sans progression dans le traitement du cancer colorectal.

► Une autre publication (Cassidy *et al.* BMJ 2011⁵) rapportant les résultats de l'étude NO16966 qui ont déjà été pris en compte dans l'avis de transparence du 08 juillet 2009 (extension d'indication).

4.1.3 Cancer gastrique avancé

► La méta-analyse déjà mentionnée ci-dessus (Cassidy *et al.* Annals of Oncology 2011³) ayant pour objectif de comparer l'efficacité des protocoles de chimiothérapie contenant de la capecitabine orale aux protocoles de chimiothérapie contenant du 5-FU intraveineux sur la survie

¹ Twelves C. *et al.* Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann. Oncol. 2012, 23: 1190–1197.

² Haller D.G. *et al.* Capecitabine plus Oxaliplatin compared with Fluorouracil and Folinic Acid as Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J. Clin. Oncol. 2011, 29:1465-1471.

³ Cassidy J. *et al.* Efficacy of Capecitabine versus 5-Fluorouracil in Colorectal and Gastric Cancers: a Metaanalysis of Individual Data from 6171 Patients. Ann. Oncol. 2011; 22: 2604–2609

⁴ Madi A. *et al.* Oxaliplatin/Capecitabine vs Oxaliplatin/Infusional 5-FU in Advanced Colorectal Cancer: the MRC COIN Trial. Br. J. Cancer, 2012; 107: 1037–1043.

⁵ Cassidy J. *et al.* XELOX vs FOLFOX-4 as First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: NO16966 Updated Results. Br. J. Cancer 2011, 105: 58–64.

globale des patients atteints de cancers gastro-intestinaux et dont une partie des données s'applique au cancer gastrique avancé.

Cette méta-analyse a intégré les résultats de l'étude ML17032 qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation par le Commission de la Transparence du 6 février 2008.

4.1.4 Cancer du sein métastatique

► Deux publications ont concerné les résultats de deux essais de phase III ayant évalué la capecitabine en monothérapie :

- L'un (Pallis *et al.* 2012⁶) ayant comparé l'association vinorelbine/gemcitabine au traitement par capecitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique chez des patientes déjà traitées par anthracyclines et taxanes.

Compte tenu du choix du comparateur à savoir l'association vinorelbine/gemcitabine qui n'est pas un traitement de référence dans le cancer du sein métastatique en 2^{ème} ligne, cette étude n'est pas retenue.

- L'autre (Barrios *et al.* 2010⁷) a comparé le sunitinib à la capecitabine chez des patientes avec une tumeur HER2 négative.

Le comparateur choisi n'ayant pas d'indication validée par une AMM dans le cancer du sein, cette étude n'est pas retenue.

► Une étude rétrospective (Glück *et al.* 2013⁸) conduite à partir des données de l'essai randomisé de phase III (SO 1499, capecitabine en association au docétaxel). Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de la capecitabine seule *versus* capecitabine en association avec le docétaxel, en fonction de la présence ou non de récepteurs aux estrogènes.

Compte tenu du caractère exploratoire de cette étude, celle-ci n'est pas retenue.

L'ensemble de ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de XELODA.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 1 novembre 2012 au 29 avril 2014 et du 30 avril 2015 au 29 avril 2017).

Sur cette période, les signaux validés qui ont entraîné un ajout dans la rubrique « 4.8 Effets indésirables » et/ou « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP sont :

- Affections cornéennes (rare)
- Perte d'empreintes digitales (lié au syndrome main-pied)
- Hypertriglycémie (fréquent)
- Infarctus du myocarde (peu fréquent)
- Lupus érythémateux cutané (rare)
- Syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare)
- Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation (rare)
- Leucoencéphalopathie toxique (très rare)

► Le laboratoire a également fourni le plan de gestion de risques. Au cours de la période considéré, il a été ajouté trois nouveaux risques importants identifiés :

- Affections cornéennes
- Réaction de photosensibilité

⁶ Pallis AG *et al.* A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2012;23: 1164–1169.

⁷ Barrios C.H. *et al.* Phase III Randomized Trial of Sunitinib versus Capecitabine in Patients with previously Treated HER2-negative Advanced Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010, 121: 121–131.

⁸ Glück S. *et al.* Treatment Effect of Capecitabine and Docetaxel or Docetaxel alone by Oestrogen Receptor Status in Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of an Exploratory Analysis. *Breast* 2013, 22: 1087-1093.

- Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

Les risques de réactions cutanées sévères tels que le Syndrome de Stevens-Johnson et de dermatite bulleuse sont passés de risques importants potentiels à des risques importants identifiés. Ces risques ont fait l'objet de modifications dans plusieurs rubriques du RCP et, en France, de l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé en décembre 2013 par le laboratoire en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments et l'ANSM.

► Depuis la dernière soumission à la Commission (*cf.* avis du 02/10/2013⁹), des modifications de RCP ont été réalisées (*cf.* Tableau face-face en annexe) :

- Dans la rubrique « 4.8 Effets indésirables », ajout de l'effet « Leucoencéphalopathie toxique (très rare) »
- Les effets indésirables rares ou très rares observés après commercialisation ont fait l'objet d'un changement de présentation. Ils ont été inclus dans le tableau regroupant l'ensemble des effets indésirables (Tableau 4 du RCP).

► Depuis la dernière soumission, un point d'information a été publié par l'ANSM concernant la prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors du traitement par fluoropyrimidines. Il est rappelé aux professionnels de santé l'existence de différents moyens de dépistage du déficit en DPD mis à leur disposition et permettant de réduire la survenue de toxicités aiguës¹⁰. Des informations ont également été ajoutées à ce sujet dans la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité XELODA est estimé à 1 415 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer du côlon¹¹, le cancer colorectal¹², le cancer gastrique¹³ et le cancer du sein¹⁴ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011¹⁵, la place de XELODA dans la stratégie thérapeutique du cancer du côlon de stade III, du cancer colorectal métastatique, du cancer gastrique avancé et du cancer du sein métastatique n'a pas été modifiée, à savoir :

- En 1^{ère} intention associé à une chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, le traitement du cancer colorectal métastatique et le cancer gastrique avancé.
- En 2^{ème} ligne après échec à une chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes dans le traitement du cancer du sein métastatique.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 02/10/2013 relatif à XELODA.

¹⁰ ANSM. Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) - Point d'information du 8 février 2018

¹¹ Lecomte T. *et al.* «Cancer du côlon non métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 11-2017

¹² Phelip JM. *et al.* «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Février 2018.

¹³ P. Michel *et al.* « Cancer de l'estomac » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, octobre 2017.

¹⁴ 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) Annals of Oncology 28: 16-33, 2017

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 07/09/2011 relatif à XELODA.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Cancer du côlon, stade III, en traitement adjuvant

- ▮ Le cancer du côlon est une maladie grave engageant le pronostic vital.
- ▮ XELODA est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XELODA est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XELODA reste important dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III.

5.1.2 Cancer colorectal métastatique

- ▮ Le cancer colorectal est une maladie grave engageant le pronostic vital.
- ▮ XELODA est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XELODA est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XELODA reste important dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

5.1.3 Cancer gastrique avancé

- ▮ Le cancer gastrique avancé est une maladie grave engageant le pronostic vital.
- ▮ XELODA est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XELODA est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XELODA reste important dans le traitement du cancer gastrique avancé.

5.1.4 Cancer du sein métastatique

- ▮ Le cancer du sein métastatique est une maladie grave engageant le pronostic vital.
- ▮ XELODA est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XELODA est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XELODA reste important dans le traitement du cancer du sein métastatique.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe : Tableau face-face du RCP (Version 2014 / version actuelle)

RCP XELODA 150mg et XELODA 500mg - 2014	RCP Actuel (2018)
<p>4.3 Contre-indications [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients présentant un déficit connu à la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4). 	<p>4.3 Contre-indications [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients présentant un déficit connu à une absence complète connue d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>Le <i>syndrome main-pied</i> (également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit) : Le syndrome main-pied de grade 1 se définit par : engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, oedème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort qui n'empêchent pas les activités normales du patient.</p> <p>Le syndrome main-pied de grade 2 se définit par la présence d'un érythème douloureux et d'un oedème des mains et/ou des pieds, et/ou un inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes.</p> <p>Le syndrome main-pied de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes. Si un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 survient, l'administration de la capécitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque la capécitabine et le cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du syndrome main-pied n'est pas recommandée, car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine. Le dexpanthénol a montré une certaine efficacité dans la prophylaxie du syndrome main-pied chez les patients traités par Xeloda.</p> <p>[...]</p> <p><i>Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : Rarement et de manière inattendue, des toxicités sévères (par exemple, stomatite, diarrhées, neutropénie et neurotoxicité) associées au 5-FU ont été attribuées à un déficit d'activité de la DPD. Un lien entre une activité enzymatique réduite en DPD et une augmentation des effets toxiques du 5-FU, potentiellement fatals, ne peut donc pas être exclu.</i></p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>Le <i>syndrome main-pied</i> est (également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit. Le syndrome main-pied de grade 1 se définit par : engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, oedème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort qui n'empêchent pas les activités normales du patient. Le syndrome main-pied de grade 2 se définit par la présence d'un érythème douloureux et d'un oedème des mains et/ou des pieds, et/ou un inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes.</p> <p>Le syndrome main-pied de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes. Un syndrome main-pied persistant ou sévère (de grade 2 ou plus) peut éventuellement entraîner la perte d'empreintes digitales ce qui pourrait avoir une incidence sur l'identification des patients. Si un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 survient, l'administration de la capécitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque la capécitabine et le cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du syndrome main-pied n'est pas recommandée, car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine. Le dexpanthénol a montré une certaine efficacité dans la prophylaxie du syndrome main-pied chez les patients traités par Xeloda.</p> <p>[...]</p> <p><i>Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : Rarement et de manière inattendue, des toxicités sévères (par exemple, stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité) associées au 5-FU ont été attribuées à un déficit d'activité de la DPD.</i></p>

Les patients présentant un déficit connu en DPD ne doivent pas être traités par la capecitabine (voir rubrique 4.3).

Les patients présentant une activité faible ou une absence d'activité de la DPD, une enzyme impliquée dans la dégradation en fluorouracile, sont exposés à des risques accrus d'effets indésirables sévères, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par le fluorouracile. Bien qu'un déficit en DPD ne peut pas être précisément défini, il est connu que les patients présentant certaines mutations homozygotes ou certaines mutations hétérozygotes du locus du gène DPYD (par exemple des variants DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3), pouvant être responsables de l'absence complète ou quasi complète d'activité enzymatique de la DPD (tel que déterminé par test en laboratoire), sont exposés à un risque maximal de toxicité engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale, et ne doivent pas être traités par Xeloda (voir rubrique 4.3). Aucune posologie ne s'est avérée sans danger chez les patients présentant une absence complète d'activité de la DPD.

Il a été montré que les patients présentant certains variants hétérozygotes DPYD (incluant des variants DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) avaient un risque augmenté de toxicité grave quand ils étaient traités par capecitabine. La fréquence du génotype hétérozygote DPYD*2A pour le gène DPYD chez les patients caucasiens est environ de 1%, 1,1 % pour les variants c.2846A>T, 2,6-6,3 % pour les variants c.1236G>A/HapB3 et 0,07 à 0,1% pour les variants c.1679T>G. Il est recommandé d'effectuer le génotypage de ces allèles pour identifier les patients avec un risque augmenté de toxicité grave. Les données sont limitées sur la fréquence de ces variants DPYD dans les autres populations que la population caucasienne. Il ne peut pas être exclu que d'autres variants rares puissent également être associés à un risque augmenté de toxicité grave.

Les patients présentant un déficit partiel en DPD (tel que ceux présentant une mutation hétérozygote du gène DPYD) et pour lesquels les bénéfices de Xeloda sont considérés comme supérieurs aux risques (en prenant en compte l'intérêt d'un autre schéma thérapeutique, non basé sur les fluoropyrimidines), doivent être traités avec d'extrêmes précautions, en effectuant des contrôles fréquents et en ajustant la posologie en fonction de la toxicité. Afin d'éviter une toxicité grave, il peut être envisagé de réduire la dose initiale chez ces patients. Il n'y a pas de donnée suffisante pour recommander une posologie spécifique chez les patients présentant une activité partielle de la DPD tel que mesuré par un test spécifique. Il a été rapporté que les variants DPYD*2A, et c.1679T>G entraînent une réduction plus importante de l'activité enzymatique que les autres variants avec un risque plus élevé d'effets indésirables. Les conséquences d'une dose réduite sur l'efficacité sont actuellement incertaines. Par conséquent, en l'absence de toxicité grave la dose peut être augmentée en surveillant attentivement le patient.

<p>Chez les patients présentant un déficit non connu en DPD et traités par la capécitabine, des toxicités mettant en jeu le pronostic vital peuvent apparaître sous la forme d'un surdosage aigu (voir rubrique 4.9). En cas de survenue d'une toxicité aiguë de grade 2-4, le traitement doit être interrompu immédiatement jusqu'à sa résolution. Un arrêt définitif doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique de la survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées.</p>	<p>Un risque d'effets indésirables graves subsiste même pour les patients ayant été testés négativement pour les allèles mentionnés ci-dessus.</p> <p>Chez les patients présentant un déficit non connu en DPD et traités par la capécitabine, ainsi que chez les patients présentant un test négatif pour les mutations spécifiques du gène DPYD, des toxicités mettant en jeu le pronostic vital peuvent apparaître sous la forme d'un surdosage aigu (voir rubrique 4.9). En cas de survenue d'une toxicité aiguë de grade 2-4, le traitement doit être interrompu immédiatement jusqu'à sa résolution. Un arrêt définitif doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique de la survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées.</p>																																				
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Tableau 4 : Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Système organe-classe</th> <th>Très fréquent Tous grades</th> <th>Fréquent Tous grades</th> <th>Peu fréquent Sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade3-4) ou considéré comme médicalement significatif</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td></td> <td>Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie</td> <td>Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique</td> </tr> <tr> <td>Affections oculaires</td> <td></td> <td>Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire</td> <td>Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie</td> </tr> </tbody> </table>	Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade3-4) ou considéré comme médicalement significatif	[...]	[...]	[...]	[...]	Affections du système nerveux		Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique	Affections oculaires		Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Tableau 4 : Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Système organe-classe</th> <th>Très fréquent Tous grades</th> <th>Fréquent Tous grades</th> <th>Peu fréquent Sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade3-4) ou considéré comme médicalement significatif</th> <th>Rare/ très rare (Expérience post-commercialisation)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td></td> <td>Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie</td> <td>Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique</td> <td>Leuco-encéphalopathie toxique (très rare)</td> </tr> <tr> <td>Affections oculaires</td> <td></td> <td>Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire</td> <td>Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie</td> <td>Sténose du canal lacrymal (rare), Affections cornéennes (rares),</td> </tr> </tbody> </table>	Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/ très rare (Expérience post-commercialisation)	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	Affections du système nerveux		Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique	Leuco-encéphalopathie toxique (très rare)	Affections oculaires		Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie	Sténose du canal lacrymal (rare), Affections cornéennes (rares),
Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade3-4) ou considéré comme médicalement significatif																																		
[...]	[...]	[...]	[...]																																		
Affections du système nerveux		Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique																																		
Affections oculaires		Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie																																		
Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/ très rare (Expérience post-commercialisation)																																	
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]																																	
Affections du système nerveux		Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique	Leuco-encéphalopathie toxique (très rare)																																	
Affections oculaires		Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie	Sténose du canal lacrymal (rare), Affections cornéennes (rares),																																	

								kératite (rare) ; Kératite ponctuée (rare)
Affections cardiaques			Angor instable, Angine de poitrine, Ischémie myocardique, Fibrillation auriculaire, Arythmie, Tachycardie, Tachycardie sinusale, Palpitations	Affections cardiaques			Angor instable, Angine de poitrine, Ischémie myocardique, Fibrillation auriculaire, Arythmie, Tachycardie, Tachycardie sinusale, Palpitations	Fibrillation ventriculaire (rare), allongement de l'intervalle QT (rare) ; Torsade de pointe (rare), Bradycardie (rare), Vasospasme (rare)
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie, Anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse	Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie, Anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse	Insuffisance hépatique (rare), Cholestase hépatique (rare)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome d'érythrodysesthésie	Eruption, Alopécie, Erythème, Sécheresse cutanée, Prurit, Hyperpigmentation cutanée, Eruption maculaire, Desquamation cutanée, Dermatite, Trouble de la pigmentation, Atteinte unguéale	Ampoule, Ulcère cutané, Eruption, Urticair, Réaction de photosensibilité, Erythème palmaire, Œdème facial, Purpura, Syndrome radio-induit	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire**	Eruption, Alopécie, Erythème, Sécheresse cutanée, Prurit, Hyperpigmentation cutanée, Eruption maculaire, Desquamation cutanée, Dermatite, Trouble de la pigmentation, Atteinte unguéale	Ampoule, Ulcère cutané, Eruption, Urticair, Réaction de photosensibilité, Erythème palmaire, Œdème facial, Purpura, Syndrome radio-induit	Lupus érythémateux cutané (rare), réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare) (voir rubrique 4.4)
<p>** D'après l'expérience post-commercialisation, un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire persistant ou sévère peut éventuellement entraîner la perte d'empreintes digitales (voir rubrique 4.4)</p>								

[...]

Tableau 5 : résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association de traitement, **autres** que ceux déjà observés avec la capécitabine en monothérapie ou **à une fréquence supérieure** comparée à la capécitabine en monothérapie.

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades
[...]	[...]	[...]
Affections du rein et des voies biliaires		Hématurie, Protéinurie, Diminution de la clairance rénale de la créatinine, Dysurie

[...]

Expérience depuis la commercialisation :

~~Les réactions indésirables graves ci-dessous ont été identifiées après la commercialisation :~~

~~Tableau 6 : Résumé des événements rapportés avec la capécitabine après la commercialisation~~

Système organe-classe	Rare	Très rare
Affections oculaires	Sténose du canal lacrymal, affections cornéennes, kératite, kératite ponctuée	
Affections cardiaques	fibrillation ventriculaire, Allongement de l'intervalle QT, Torsade de pointe, Bradycardie, Vasospasme	
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, Cholestase hépatique	
Affections de la peau et du tissu	Lupus érythémateux cutané	réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens Johnson

[...]

Tableau 5 : résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association de traitement, **autres** que ceux déjà observés avec la capécitabine en monothérapie ou **à une fréquence supérieure** comparée à la capécitabine en monothérapie.

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Rares/ Très rares (Expérience post-commercialisation)
[...]	[...]	[...]	[...]
Affections du rein et des voies biliaires		Hématurie, Protéinurie, Diminution de la clairance rénale de la créatinine, Dysurie	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation (rare)

[...]

sous-cutané		et nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation		
5. Propriétés pharmacologiques 5.1 propriétés pharmacodynamiques [...] Les données d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m ² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bevacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 120 patients ont été randomisés pour recevoir un régime XELIRI modifié se composant de la capécitabine (800 mg/m ² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours) et de l'irinotécan (200 mg/m ² en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) ; 127 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement composé de la capécitabine (1000 mg/m ² deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), l'oxaliplatine (130 mg/m ² en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et le bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines). Le tableau ci-dessous présente les réponses aux traitements après une durée moyenne de suivi de la population de l'étude de 26,2 mois.		5. Propriétés pharmacologiques 5.1 propriétés pharmacodynamiques [...] Les données d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m ² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bevacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 120 patients ont été randomisés pour recevoir un régime XELIRI modifié se composant de la capécitabine (800 mg/m ² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), et de l'irinotécan (200 mg/m ² en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) et le bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) ; 127 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement composé de la capécitabine (1000 mg/m ² deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), l'oxaliplatine (130 mg/m ² en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et le bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines). Le tableau ci-dessous présente les réponses aux traitements après une durée moyenne de suivi de la population de l'étude de 26,2 mois.	
7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire park Welwyn Garden City AL7 1TW Royaume Uni		7. Autorisation de mise sur le marché Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Allemagne	
10. Date de mise à jour du texte 23 janvier 2014		10. Date de mise à jour du texte 22 Mars 2018	