



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 février 2008

XELODA 150 mg, comprimé pelliculé

6 plaquettes thermoformées PVC polyéthylène PVDC de 60 comprimés : 365 745-6

XELODA 500 mg, comprimé pelliculé

12 plaquettes thermoformées PVC polyéthylène PVDC de 120 comprimés : 365 746-2

Laboratoires ROCHE

capécitabine

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.

Date de l'AMM européenne centralisée : 2 février 2001

Rectificatifs : 21 mars 2002 – 30 mars 2005 - 28 mars 2007 (indication à évaluer)

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « Xeloda est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

capécitabine

1.2. Indications

« Xeloda est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.

Xeloda est indiqué en traitement adjuvant du cancer du colon de stade III (Stade C de Dukes) après résection.

Xeloda est indiqué en première ligne, en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Xeloda, en association avec le docétaxel, 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. »

1.3. Posologie

« Cancer gastrique avancé :

En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, pour le traitement du cancer gastrique avancé, la dose recommandée de Xeloda est de 1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. La première dose de Xeloda est administrée le soir du jour 1 et la dernière dose le matin du jour 15. Si l'épirubicine est associée au traitement, la dose recommandée de Xeloda est de 625 mg/m² deux fois par jour, en continu. L'épirubicine à la dose de 50 mg/m² doit être administrée le jour 1, en bolus, toutes les 3 semaines. Le sel de platine (cisplatine, à la dose de 60 mg/m² (en trithérapie) – 80 mg/m² (en bithérapie) ou oxaliplatine à la dose de 130 mg/m²) doit être administré le jour 1, en perfusion intraveineuse de 2 heures, toutes les 3 semaines.

Pour les patients qui reçoivent l'association Xeloda plus cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine (conformément au RCP du cisplatine). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01B	:	Antimétabolites
L01BC	:	Analogues de la pyrimidine
L01BC 06	:	capécitabine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Analogues de la pyrimidine indiqués dans le traitement du cancer gastrique (administrés par voie injectable) et inscrits uniquement en collectivités :

- FLUOROURACILE ICN
- FLUOROURACILE DAKOTA
- FLUOROURACILE ARROW
- FLUOROURACILE TEVA
- FLUOROURACILE MERCK

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- CISPLATYL (cisplatine)
- FARMORUBICINE (épirubicine)
- TAXOTERE (docétaxel)
- ADRIBLASTINE (doxorubicine)
- AMETYCINE (mitomycine C)
- ELOXATINE (oxaliplatine) (Protocole Temporaire de Traitement dans les référentiels de bon usage national en cancérologie digestive publiés par l'INCa en décembre 2006)

Note : ces spécialités sont agréées uniquement aux collectivités.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de XELODA dans le traitement du cancer gastrique avancé ont été évaluées dans l'étude pivot ML17032, comparant l'association XELODA/cisplatine à l'association 5-FU/cisplatine.

L'évaluation de l'EMA a également pris en compte une étude « support » ajoutée au dossier de réponses aux questions. Il s'agit de l'étude REAL2 qui a comparé l'efficacité et la tolérance de XELODA par rapport à la perfusion continue de 5-FU ainsi que celles de l'oxaliplatine par rapport au cisplatine. Cette étude a également comparé l'efficacité et la tolérance de l'association XELODA/épirubicine/oxaliplatine (protocole « EOX ») à celles de l'association 5-FU/épirubicine/cisplatine (protocole « ECF »).

3.1. Efficacité

Etude ML17032

Etude ouverte, randomisée, ayant comparé XELODA associé au cisplatine vs 5 FU associé au cisplatine chez 316 patients atteints d'un cancer gastrique au stade localement avancé ou métastatique.

Méthodologie :

L'analyse principale de l'étude était une analyse de non-infériorité portant sur la survie sans progression.

L'analyse statistique se basait sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif est inférieure à 1,25.

Les patients ont été randomisés dans deux groupes pour recevoir pendant au moins 2 cycles de traitement (6 semaines) :

soit XELODA – cisplatine (1 cycle = 21 jours) [protocole XP] :

- capécitabine : 1 000 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J14
- cisplatine : 80 mg/m² en perfusion de 2 heures à J1

soit 5-FU – cisplatine (1 cycle = 21 jours) [protocole FP] :

- 5-FU : 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5
- cisplatine : 80 mg/m² en perfusion de 2 heures à J1

Critère principal : survie sans progression définie comme étant la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires :

- taux de réponse objective : réponse complète ou réponse partielle
- survie globale : délai entre la randomisation et le décès (ou le cas échéant, la dernière date où le patient est connu comme non décédé),
- temps jusqu'à progression : délai entre la randomisation et la première progression,
- durée de la réponse : délai entre la première réponse documentée (complète ou partielle) et la date de la progression de la maladie ou du décès,
- tolérance

Résultats :

L'âge médian des patients était de 56 ans.

Environ 90% des patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Le stade métastatique représentait 88% des patients du groupe Xeloda/cisplatine et 81% dans le groupe 5-FU/cisplatine.

- Critère principal : survie sans progression

Pour la population PP, la médiane de survie sans progression a été de 5,6 mois dans le groupe Xeloda/cisplatine et de 5 mois dans le groupe 5-FU/cisplatine.

Le hazard ratio (HR) a été de 0,85 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,11 donc inférieur à la limite de 1,25 prévue au protocole.

Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT : HR = 0,84 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,09.

- Critères secondaires :

Dans la population ITT :

- le taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle) a été de 40,6% dans le groupe Xeloda/cisplatine et de 28,8% chez ceux ayant reçu l'association 5-FU/cisplatine ($p=0,0295$).

- la durée médiane de réponse a été de 7,6 mois dans le groupe Xeloda/cisplatine et de 6,2 mois pour le bras 5-FU/cisplatine ($p=0,55$).

- le temps jusqu'à progression a été de 5,5 mois chez les patients du groupe Xeloda/cisplatine et de 5,3 mois chez ceux ayant reçu l'association 5-FU/cisplatine ; HR = 0,83 (IC95% : 0,61 ; 1,12).

- la survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 10,4 mois dans le groupe Xeloda/cisplatine vs 8,9 mois 5-FU/cisplatine ; HR = 0,85 (IC 95% : 0,65 ; 1,11).

- le taux de survie à 1 an a été de 36,1% dans le groupe Xeloda/cisplatine et de 34,8% dans le groupe 5-FU/cisplatine.

Etude REAL2

Etude de phase III ouverte, randomisée, ayant comparé le Xeloda au 5-FU et l'oxaliplatine au cisplatine, en traitement de première ligne du cancer oesophago-gastrique gastrique avancé. Dans cette étude, 1002 patients ont été randomisés selon un plan factoriel en 2x2 à l'un des 4 groupes suivants :

– ECF : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les trois semaines) et 5-FU (200 mg/m^2 par jour, en perfusion continue via une voie centrale).

– ECX : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et Xeloda (625 mg/m^2 deux fois par jour en continu).

– EOF : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et 5-FU (200 mg/m^2 une fois par jour en perfusion continue via une voie centrale).

– EOX : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et Xeloda (625 mg/m^2 deux fois par jour en continu).

Méthodologie :

L'analyse principale de l'étude était une analyse de non-infériorité portant sur la survie globale.

L'analyse statistique se basait sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif est inférieure à 1,23.

- Critère principal : survie globale définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès quel qu'en soit la cause.

Critères secondaires : survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie et tolérance

Résultats :

Le pourcentage de patients porteurs d'un cancer gastrique était de 40%.

Les analyses principales d'efficacité, dans la population per protocole, ont démontré la non infériorité de la survie globale pour les protocoles contenant Xeloda par rapport à ceux contenant du 5-FU (HR = 0,86 ; IC 95% : 0,75 à 0,99) et pour les protocoles contenant l'oxaliplatine par rapport à ceux contenant du cisplatine (HR = 0,92, IC 95% : 0,80 à 1,05). La médiane de survie globale a été de 10,9 mois avec les chimiothérapies à base de Xeloda et de 9,6 mois avec les chimiothérapies à base de 5-FU. La médiane de survie globale a été de 10,1 mois avec les chimiothérapies à base de cisplatine et de 10,4 mois avec les chimiothérapies à base d'oxaliplatine. La non infériorité a été également démontré en ITT.

Des tests de supériorité ont été effectués sur la survie globale à un an et ont montré les résultats suivants :

- aucune différence n'a été montrée entre les protocoles à base de Xeloda (ECX+EOX) vs ceux à base de 5-FU (ECF+EOF). La médiane de survie globale a été de 10,7 mois dans le groupe xeloda vs 9,5 mois dans le groupe 5-FU (HR=0,88 [0,77-1,00]).

- aucune différence n'a été montrée entre les protocoles à base d'oxaliplatine vs ceux à base de cisplatine (médiane de survie de 10,4 mois sous oxaliplatine vs 9,9 mois sous 5-FU ; HR= 0,91 [0,79-1,04]).

- un gain absolu d'environ un mois en faveur du protocole EOX vs ECF (médiane de survie de 11,2 mois sous EOX vs 9,9 mois sous ECF ; HR=0,80 [0,66-0,97], p=0,02).

Aucune différence n'a été observée sur les critères secondaires entre les quatre protocoles de chimiothérapie.

La commission note que le pourcentage de patientes présentant un cancer gastrique était 40,5% seulement. Il existait un déséquilibre de répartition entre les quatre groupes notamment tumeurs gastriques plus nombreuses dans les groupes capécitabine, patients avec performance status 0 étaient plus nombreux dans les groupes XELODA. Trois analyses intermédiaires ont été effectuées, les deux premières portant sur la tolérance et la troisième également sur la survie globale. Cependant, on ignore si une éventuelle prise en compte par une méthode appropriée d'une consommation du risque alpha était nécessaire, et ce aussi bien dans le cadre d'une hypothèse de supériorité que dans le cadre d'une hypothèse de non-infériorité. Dans le plan factoriel, la comparaison directe effectuée en termes de supériorité du protocole EOX versus le protocole ECF ne peut être considérée qu'à titre exploratoire, ou à la rigueur en tant qu'objectif secondaire de l'essai (mais non spécifié a priori), et nécessitant par ailleurs une correction appropriée du risque alpha.

Au total, l'étude REAL2 a seulement permis de confirmer la non infériorité de Xeloda vs 5-FU.

3.2. Tolérance :

Les données de tolérance sont issues de l'étude pivot ML17032.

Le pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable de grade 3/4 (environ 50% dans chaque groupe) ainsi que le taux de sortie d'étude pour effet indésirable (18% dans chaque groupe de traitement) ont été similaires dans les deux groupes.

Les événements indésirables de type gastro-intestinal ont été les événements les plus fréquents dans les deux groupes et sont représentés principalement par des nausées et vomissements. La fréquence des vomissements a été de 51% sous XELODA/cisplatine et de 59% sous 5-FU/cisplatine. Celle des stomatites a été de 12% sous XELODA/cisplatine et de 27% sous 5-FU/cisplatine. L'incidence du syndrome main-pied a été de 22% dans le groupe Xeloda plus cisplatine et de 4% dans le groupe 5-FU-cisplatine.

3.3. Conclusion

Dans une étude (l'étude pivot ML17032) comparative ayant pour objectif principal d'établir la non infériorité du traitement XELODA associé au cisplatine par rapport au 5-FU associé au cisplatine chez 316 patients atteints d'un cancer gastrique au stade localement avancé ou métastatique, l'analyse principale de l'étude a permis de retenir la non infériorité de XELODA associé au cisplatine par rapport à l'association 5-FU - cisplatine.

L'évaluation de l'EMA a également pris en compte une étude ajoutée dans le dossier de réponses aux questions. Il s'agit de l'étude REAL2 qui a comparé l'efficacité et la tolérance de XELODA par rapport à la perfusion continue de 5-FU ainsi que celles de l'oxaliplatine par rapport au cisplatine administrés dans le cadre de protocoles de chimiothérapie selon un plan factoriel 2x2. Les résultats de cette étude ont permis de confirmer la non infériorité de Xeloda vs 5-FU. Dans le plan factoriel, la comparaison directe effectuée en termes de supériorité du protocole EOX versus le protocole ECF ne peut être considérée qu'à titre exploratoire, ou à la rigueur en tant qu'objectif secondaire de l'essai.

Le profil de tolérance a été différent entre les deux traitements avec notamment la survenue plus fréquente d'un syndrome main-pied dans le groupe XELODA et de stomatites dans le groupe 5-FU.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer gastrique est une affection grave engageant le pronostic vital ;
XELODA entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer gastrique métastatique est important.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre du plan cancer et du programme national de développement des soins palliatifs.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de XELODA, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine, un impact supplémentaire en termes de réduction de la morbi-mortalité ou d'amélioration de la qualité de vie, par rapport à la prise en charge actuelle.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XELODA dans cette indication.

Le service médical rendu de la spécialité XELODA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'absence de données démontrant une supériorité de Xeloda versus 5 Fluorouracile, la Commission considère que Xeloda n'apporte pas d'ASMR par rapport à ce comparateur.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade avancé du cancer gastrique, l'objectif du traitement par chimiothérapie palliative est l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients par rapport à un simple traitement symptomatique.

Il n'existe pas de consensus sur le traitement de référence du cancer gastrique à un stade avancé.

Les polychimiothérapies sont plus actives que les monochimiothérapies, donnant de meilleurs taux de réponse mais avec un faible bénéfice en termes de durée de survie. En effet, les médianes de survie des études de phase III sont encore faibles, comprises au mieux entre 7 et 10 mois. Les chimiothérapies habituellement utilisées sont les associations 5 fluorouracile/cisplatine (CF) et épirubicine/5 fluorouracile/cisplatine (ECF).

Récemment, l'European Society for Medical Oncology (ESMO) a recommandé le protocole ECF chez des patients sélectionnés sur l'âge et l'état général, au prix d'une augmentation des toxicités¹.

¹ Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 18 (Supplement 2): ii17–ii18, 2007

En association à une chimiothérapie à base de sel de platine, XELODA représente une alternative intéressante au 5FU voie veineuse du fait de son efficacité au moins équivalente et de son mode d'administration per os.

4.4. Population cible

La population cible de XELODA est représentée par les patients atteints d'un cancer gastrique au stade avancé.

Deux sous groupes constituent cette population :

- les patients diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé ou métastatique
- les patients diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade localement avancé ou métastatique.

En France, l'incidence du cancer gastrique a été de 7 126 nouveaux cas en 2000².

Au moment du diagnostic, environ 30% des patients sont d'emblée au stade métastatique^{3 4}. Environ 50% à 60% des patients sont diagnostiqués d'emblée au stade localement avancé ou métastatique (environ 30% pour le stade localement avancé et 30% pour le stade métastatique)³. Il y aurait, par an, en France, entre 3 500 à 5 000 patients diagnostiqués d'emblée à un stade avancé.

Pour obtenir le nombre total de patients atteints de cancer gastrique avancé, il faudrait ensuite considérer une part supplémentaire représentée par les cancers détectés avant le stade avancé mais qui ont évolué vers un stade localement avancé ou métastatique. Les données épidémiologiques pour cette estimation ne sont pas disponibles.

Etant donné le taux de mortalité très élevé dans l'année qui suit le diagnostic à ce stade, on peut considérer que le nombre de patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé ou métastatique, et traités en première ligne, correspondrait au nombre de décès annuels, soit 5 000 à 5 500 patients.

La population cible de Xeloda dans cette extension d'indication est estimée à 5 000 à 5 500 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

2 INVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.

3 Faycal J, Bessaguet C, Nousbaum JB, Cauvin JM, Cholet F, Bideau K, Robaszkiewicz M, Gouérou H. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the french district of Finistère between 1984 and 1995

4 Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (<http://www.fnclcc.fr>)