



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2005 (JO du 17 août 2005)

XELODA 150 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 60 comprimés (CIP : 365 745-6)

XELODA 500 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 120 comprimés (CIP : 365 746-2)

Laboratoires ROCHE

capécitabine

ATC : L01BC06 (analogue de la pyrimidine)

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 - 31 janvier 2008 - 23 mars 2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

Indications thérapeutiques :

« Xeloda est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

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, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.

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. »

Posologie : cf. RCP

Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), XELODA a fait l'objet de 1000 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

Selon le GERS, il a été vendu en 2010 :

- à l'hôpital : 51 720 comprimés à 150 mg et 171 120 comprimés 500 mg ;
- en ville : 79 791 boîtes de comprimés à 150 mg et 28 356 boîtes de comprimés à 500 mg.

Actualisation des données :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques :

- dans le cancer du colon en traitement adjuvant :
 - les données de suivi à 5 ans de l'étude X-ACT déjà évaluée par la Commission de la Transparence (avis du 26/04/2006).
 - Cette actualisation a été intégrée au RCP en date du 27/03/2008. Les résultats issus de ce suivi supplémentaire sont similaires à ceux observés lors de la première analyse : XELODA s'est montré non-inférieur à l'association 5-FU et acide folinique en termes de survie sans maladie (critère principal), 58% vs 56%, HR=0,92 IC_{95%} [0,80-1,06]. Les valeurs antérieures sur ce critère étaient : HR=0,89 IC_{95%} [0,76-1,04].
 - les données de l'étude NO16968 évaluant XELODA en association à l'oxaliplatine.
 - Ces données ont été prises en compte dans l'avis de la Commission de la Transparence du 30/06/2010 (rectificatif du RCP du 23/03/2010).
- dans le cancer colorectal métastatique : les études BEAT et BRiTE.
Ces études ne sont pas retenues s'agissant d'études observationnelles.
- dans le cancer du sein :
 - les résultats de l'étude1 EGF 100 151.
Cette étude a été évaluée dans l'avis du 16/07/2008 de la Commission de la Transparence relatif à TYVERB. Le temps médian jusqu'à progression a été allongé avec l'association TYVERB + XELODA par rapport à XELODA en monothérapie (23,9 semaines vs 18,3 semaines ; p=0,008) mais sans impact sur la survie globale à l'arrêt de l'étude.
 - les données avec un suivi d'au moins 27 mois de l'étude SO 14999 déjà évaluée par la Commission de la Transparence (avis XELODA du 19/02/2003 et du 16/03/2005).

¹ Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec; 112(3):533-43.

L'actualisation² des données a montré des résultats similaires à ceux observés lors de la première analyse : la survie médiane (critère secondaire) a été de 14,5 mois avec l'association XELODA + docétaxel vs 11,5 mois avec le docétaxel seul, p=0,01.

Ces données n'ont pas fait l'objet d'un rectificatif d'AMM.

Le laboratoire a également fourni dans cette indication les résultats de 3 études comparatives^{3,4,5} et d'une étude non comparative⁶. Ces études ayant comporté une association non validée par l'AMM ou n'étant pas comparative ne sont pas prises en compte.

- dans le cancer gastrique :

Une méta-analyse⁷ dont l'objectif est d'évaluer la supériorité de XELODA par rapport au 5-FU en termes de survie globale sur la base des données de 2 études de non-infériorité déjà prises en compte par la Commission de la Transparence (cf . avis du 6/02/2008).

Les données de pharmacovigilance internationales (PSUR) présentées couvrent les périodes du 1^{er} novembre 2004 au 31 octobre 2009. Ces données ont été prises en compte dans les actualisations du RCP. Elles ne modifient pas le profil de tolérance déjà connu de XELODA.

L'ensemble de ces données ne modifient pas les conclusions des précédents avis de la Commission de la Transparence⁸.

Les données acquises de la science sur les cancers concernés et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Au total, les données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les indications de XELODA sont des maladies graves engageant le pronostic vital.

Il s'agit d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XELODA est important.

Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention ou 2^{ème} intention selon les indications.

Il existe des alternatives médicamenteuses dans les différentes indications de XELODA.

Le service médical rendu par XELODA reste important dans les indications de l'AMM.

Recommandations de la Commission de la Transparence :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%

² Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone : analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast cancer 2004 ; vol 5(4),273-278.

³ Miller KD, Chap LI, et al. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2005; 23:792-799.

⁴ Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. J Clin Oncol 2007; 25:5210-5217.

⁵ Chan S, Romieu G, Huober J et al. Phase III Study of Gemcitabine Plus Docetaxel Compared With Capecitabine Plus Docetaxel for Anthracycline- Pretreated Patients With Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 27(11):1753-1760

⁶ Venturini M, Paridaens R, Rossner D et al. An Open-Label, Multicenter Study of Outpatient Capecitabine Monotherapy in 631 Patients with Pretreated Advanced Breast Cancer. Oncology 2007; 72:51-57.

⁷ Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluation capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009; 20:1529-1534

⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 9 mai 2001, 19 février 2003, 16 mars 2005, 26 avril 2006 et 8 juillet 2009 relatif à XELODA