



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 Avril 2006

XELODA 150 mg, comprimé pelliculé
6 plaquettes thermoformées PVC polyéthylène PVDC de 10 comprimés : 365 745-6

XELODA 500 mg, comprimé pelliculé
12 plaquettes thermoformées PVC polyéthylène PVDC de 10 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

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « Xeloda est indiqué en traitement adjuvant du cancer du colon de stade III (Stade C de Dukes) après résection »

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 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

Xeloda doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des anticancéreux.

Posologie recommandée :

La posologie recommandée est de 1250 mg/m² deux fois par jour (matin et soir) soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m² pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de sept jours.

Les comprimés de Xeloda doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas.

Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité intolérable.

En association avec le docétaxel : la dose recommandée de Xeloda est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines, suivie d'une période sans traitement d'une semaine, associée à 75 mg/m² de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

Pour les patients qui reçoivent l'association Xeloda plus docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel (conformément au RCP de docétaxel).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

| | | |
|----------|---|---------------------------------------|
| 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 adjuvant à la chirurgie du cancer colorectal (administrés par voie injectable) :

5 Fluoro-uracile (5FU) :

- Fluorouracile ICN
- Fluorouracile DAKOTA
- Fluorouracile MERAM
- Fluorouracile MERCK
- Fluorouracile TEVA

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- acide folinique (AF) indiqué en association au 5 fluoro-uracile.
 - Lévofolinate de calcium (ELVORINE)
 - Folate de calcium AGUETTANT
 - Folate de calcium DAKOTAPHARM
 - Folate disodique (NAFOLINE)
- oxaliplatine (ELOXATINE)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de XELODA dans le cancer du colon de stade III (Dukes C) en situation adjuvante ont été évaluées dans une étude pivot, l'étude X-ACT¹.

Etude ouverte, randomisée, ayant comparé XELODA en monothérapie versus acide folinique et 5 FU administré en bolus (schéma dit FUFOL) chez 1987 patients atteints d'un cancer du colon de stade III (Dukes C) opéré.

Methodologie :

L'analyse principale de l'étude était une analyse de non-infériorité portant sur la survie sans maladie et il était prévu secondairement, dans le plan statistique, qu'un test de supériorité soit effectué sur la survie sans maladie ainsi qu'un test d'équivalence portant sur le taux de survie sans maladie à 3 ans.

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 24 semaines de traitement (6 mois) :

- soit XELODA par voie orale : 1250 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J14 toutes les 3 semaines (8 cycles)
- soit 5-FU/AF en i.v. bolus selon le schéma dit FUFOL Mayo Clinic : acide folinique 20 mg/m² + 5-FU 425 mg/m² de J1 à J5 toutes les 4 semaines (6 cycles).

Critère principal : survie sans maladie définie par le nombre de jours entre la randomisation et la survenue de la 1^{ère} rechute, l'apparition d'un second cancer du colon ou le décès quelqu'en soit la cause, ou la dernière date à laquelle le patient a été évalué comme étant sans maladie.

Critères secondaires :

- survie sans rechute, évaluation superposable à la survie sans maladie, excluant les décès non liés au traitement ou à la progression de la maladie.
- survie globale, définie par le nombre de jours entre la randomisation et la date du décès ou la dernière date à laquelle le patient était vivant.
- qualité de vie mesurée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) à l'entrée dans l'étude et avant le cycle de traitement aux semaines 7, 16, 25 dans le groupe capécitabine et aux semaines 9,17 et 25 dans le groupe 5-FU/AF.

Résultats :

L'âge médian des patients était de 62 ans (25-80 ans)

Après un suivi médian de 3,8 ans, le risque relatif concernant la survie sans maladie (critère principal) a été de 0,87 [IC 95% 0,75 – 1,00] en ITT et de 0,89 [IC 95% 0,76 – 1,04] en per protocole.

Les résultats du test de supériorité ont montré, en ITT, que la survie sans maladie (critère principal) à 3 ans n'a pas différé entre les deux traitements (64,2% contre 60,6% dans le groupe 5-FU/AF, avec une réduction du risque de rechute de 13%).

1 Twelves et al. Capecitabine on adjuvant treatment for stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2005 : 2696-2748.

Les résultats des critères secondaires ont montré une survie sans rechute significativement plus importante sous XELODA (65,5% contre 61,9% sous FUFOL ; $p=0,041$). Cependant, la survie globale à 3 ans n'a pas différé entre les deux groupes (81,3% sous XELODA contre 77,6% sous FUFOL).

La qualité de vie mesurée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC n'a pas montré de différence entre les deux traitements.

Note :

Le mode d'administration du 5-FU en bolus (schéma FUFOL de la Mayo clinic) n'est pas de pratique courante en Europe où l'on préfère l'administration du 5-FU en perfusion continue type LV5FU2 (5FU 400 mg/m² iV bolus puis perfusion de 600 mg/m² J1, J2, / AF : 200 mg/m² à J1, les produits sont administrés toutes les 2 semaines), dont l'efficacité est équivalente avec une moindre toxicité comme cela a été montré dans une étude comparative (T André et al. Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer: Results of a Randomized Trial. J Clin Oncol 2003 : 21(15) : 2896-2903).

Autre donnée :

Dans une étude (MOSAIC) comparative (oxaliplatine associé au LV5FU2, schéma dit FOLFOX4 contre LV5FU2) chez 2 246 patients atteints d'un cancer du côlon et ayant reçu un traitement adjuvant à la chirurgie, le taux de survie sans maladie à 3 ans chez les patients au stade III a été de 72,8% dans le groupe FOLFOX4 contre 65,8% dans le groupe LV5FU2 (risque relatif de 0,75, IC à 95 % [0,62 à 0,90] ; $p = 0,002$). L'association FOLFOX4 a été à l'origine d'effets indésirables supplémentaires, en particulier une toxicité principalement neurologique.

3.2. Tolérance :

Les arrêts de traitement pour effet indésirable ont été plus fréquents dans le groupe XELODA (150 patients, 15,1%) que dans le groupe FUFOL (48 patients, 4,9%) principalement liés au syndrome main-pied : 3% sous XELODA et moins de 1% sous FUFOL.

L'effet indésirable le plus fréquent observé sous XELODA a été le syndrome main-pied² : 60% contre 9% sous FUFOL tous grades confondus. Le grade 3 a été de 17% sous XELODA contre 0,5% sous FUFOL. Il a été observé également une élévation de la bilirubine plus fréquente dans le groupe XELODA (50% dont 20% de grade 3/4) que dans le groupe FUFOL (20% dont 6% de grade 3/4).

L'incidence des autres toxicités de grade 3/4 a été plus faible sous XELODA que sous FUFOL : diarrhée (11% versus 13% sous FUFOL), stomatites (2% versus 14% sous FUFOL), neutropénies (2% versus 26% FUFOL).

² Le syndrome main-pied est une érythrodysesthésie palmo-plantaire caractérisée par une rougeur et/ou une douleur des extrémités qui peut parfois entraîner une gêne fonctionnelle

3.3. Conclusion

Dans une étude comparative ayant pour objectif principal d'établir la non infériorité du traitement XELODA par rapport à l'association 5 FU et acide folinique (schéma dit FUFOL de la Mayo clinic) chez 1 987 patients atteints d'un cancer du colon de stade III (Dukes C) opéré, l'analyse principale de l'étude a permis de retenir la non infériorité de XELODA par rapport à l'association 5FU/AF utilisé selon un schéma d'administration en bolus différent de celui utilisé en Europe (perfusion continue). L'analyse secondaire prévue au protocole n'a pas permis d'établir une supériorité de XELODA par rapport à cette association en termes de survie sans maladie.

Le profil de tolérance a été différent entre les deux traitements avec notamment un syndrome main-pied et une hyper bilirubinémie plus fréquents dans le groupe XELODA. De la diarrhée, une stomatite et une neutropénie ont été plus fréquentes dans le groupe FUFOL.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer colo-rectal est une affection grave engageant le pronostic vital. Le risque de récurrence après résection chirurgicale de la tumeur initiale est élevé ;
XELODA entre dans le cadre d'un traitement adjuvant de la résection de la tumeur initiale à visée curative, chez les patients ayant un cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) ;

Impact de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du colon de stade III (stade C de Dukes) est important. Celui correspondant à la population pouvant recevoir XELODA, i.e. les patients ne relevant pas de l'oxaliplatine, est au mieux faible car cette population est a priori marginale.

Il existe un besoin de santé publique qui n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes. Au vu des données disponibles, on ne peut présumer que XELODA apportera une réponse à ce besoin.

Au vu de la seule étude disponible dans laquelle le comparateur ne correspond pas au traitement adjuvant de référence actuellement (schémas comportant de l'oxaliplatine), il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport aux traitements utilisés en pratique actuelle.

Les résultats de l'étude médico-économique versée au dossier ne permettent pas d'apprécier l'impact sur le système de santé. En effet, cette étude ne compare pas XELODA aux schémas actuels comportant de l'oxaliplatine. Néanmoins, compte tenu de la place marginale de XELODA utilisé en monothérapie dans cette indication, il n'est de toute façon, pas attendu d'impact sur le système de santé et ce malgré l'intérêt d'une forme orale.

En conséquence, dans le cadre de cette extension d'indication, et en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XELODA.

Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Le rapport efficacité/effets de cette spécialité est important ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu de la spécialité XELODA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

XELODA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (de niveau V) par rapport à l'association 5-Fluorouracile et acide folinique. La Commission rappelle cependant que le traitement adjuvant de référence actuel du cancer du colon stade III est une association à base d'oxaliplatine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cancer colique non métastatique, la chirurgie constitue la modalité de traitement mise en œuvre en 1^{ère} intention chez la majorité des patients, y compris chez les sujets âgés. Néanmoins, 40 à 50% des patients rechutent et nécessitent par la suite un traitement complémentaire³.

Le risque de rechute après la chirurgie dépend notamment du stade tumoral au moment de la résection tumorale. Dans les tumeurs avec envahissement profond de la paroi intestinale (stade II, stade B2 de Dukes) et/ou envahissement ganglionnaire loco-régional (stade III, stade C de Dukes), le risque de métastases microscopiques résiduelles ou à distance est significativement plus élevé que dans les formes tumorales localisées (stade I, stades A, B1 de Dukes).

Dans le cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes), l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante systématique à la chirurgie, associant le 5-fluorouracile à l'acide folinique (LV5FU2) et administrée durant 6 mois est bien établi. Le bénéfice clinique se traduit par une amélioration de la survie, avec une réduction de la mortalité de l'ordre de 33% et du risque de récidive à 5 ans.

Les résultats à 3 ans de l'étude clinique MOSAIC ont montré que l'association oxaliplatine au LV5FU2 (FOLFOX4) apportait un bénéfice en termes de survie sans récidive en comparaison au LV5FU2 seul, au prix d'une toxicité principalement neurologique.

XELODA est une alternative intéressante au 5FU voie veineuse du fait de son efficacité au moins équivalente et de son mode d'administration per os. Cependant, XELODA en monothérapie ne peut se substituer actuellement aux schémas comportant de l'oxaliplatine.

4.4. Population cible

En 1995, l'incidence annuelle du cancer colorectal a été de 33 405 personnes⁴. En sachant que de 1985 à 1995 l'incidence a crû de 10 %, l'incidence annuelle actuelle peut être estimée à 37 000 patients/an⁵.

On fait l'hypothèse que :

- parmi ces 37 000 patients, 2/3 avaient un cancer du côlon et 1/3 un cancer du rectum⁶, soit une incidence annuelle du cancer du côlon de 24 600.

- parmi les patients opérés d'un cancer du côlon, de 30 à 40%⁷ seraient diagnostiqués au stade III chaque année, soit 7 500 à 10 000 patients.

Par conséquent, le nombre de patients relevant d'un traitement adjuvant à la résection d'un cancer du côlon au stade III est estimé aux environs de 7 500 à 10 000 cas par an.

Cependant au vu de l'évolution de la stratégie thérapeutique actuelle (schéma à base d'oxaliplatine), la population cible de XELODA pourrait être représentée par les patients ne

3 Obrand DI, Gordan PH. Incidence and Patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1997 ; 40(1): 15-24

4 Eilstein D, Hédelin G, Schaffer P. Incidence du cancer colorectal dans le Bas-Rhin : tendance et projection jusqu'en 2009. Bull Cancer 2000 ; 87 (7-8) : 595-599.

5 Bouvier AM. Côlon-rectum. In : Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 ; 2003 : 53-59. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003

6 PMSI – Statistiques. <http://stats.atih.sante.fr/mco/statone.php>

7 Hamilton JM, Grem JL. Lower gastrointestinal cancer. In : Current Cancer Therapeutics, Third Edition. Philadelphia : Churchill Livingstone. Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM eds. 1998 : 156-160.

relevant pas d'oxaliplatine. Selon les experts, cette population est marginale et difficile à quantifier.

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%