



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juillet 2009

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

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

### Laboratoires ROCHE

capécitabine

Liste I  
ATC (2009) : L01BC06

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 (indication à évaluer)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « Xeloda est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique ».

L'ancien libellé d'indication dans le traitement du cancer colorectal était limité à la première ligne en monothérapie « Xeloda est indiqué en première ligne, en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique ». Il a été élargi à un traitement en association et aux autres lignes de traitement « Xeloda est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique ».

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

Capécitabine

### 1.2 Indications

« **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. »

### 1.3 Posologie

« **Cancer colorectal métastatique :**

#### Monothérapie

En monothérapie, la posologie initiale recommandée de XELODA dans le traitement du cancer du côlon en situation adjuvante, du cancer colorectal métastatique est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (matin et soir ; soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m<sup>2</sup>) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée totale de 6 mois.

#### Association de traitement

En association de traitement, la dose initiale recommandée de XELODA doit être réduite à 800-1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, ou à 625 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour en administration continue. L'ajout d'un agent biologique n'a pas d'effet sur la dose initiale de XELODA. 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 (2008)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01B	:	Antimétabolites
L01BC	:	Analogues de la pyrimidine
L01BC06	:	capécitabine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Fluoro-uracile solution pour perfusion
- UFT (tegafur)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques indiqués dans le traitement du cancer colorectal :

- ELVORINE (acide folinique) et les spécialités à base d'acide folinique indiqué en association au fluoro-uracile.
- ELOXATINE (oxaliplatine) et ses génériques
- CAMPTO (irinotécan) et ses génériques
- TOMUDEX (raltitrexed)
- AMETYCINE (mitomycine C)

Anticorps monoclonaux « thérapies ciblées » indiqués dans le traitement du cancer colorectal métastatique :

- AVASTIN (bevacizumab)
- ERBITUX (cetuximab)
- VECTIBIX (panitumumab)

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis février 2001, XELODA est indiqué en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique en monothérapie. Cette indication a été évaluée par la commission de la transparence le 9 mai 2001 (inscription aux Collectivités) et le 16 mars 2005 (inscription Sécurité Sociale).

Le 31 mars 2008, cette indication a été étendue à un traitement en association et aux autres lignes de traitement du cancer colorectal métastatique dans le cadre d'une association à d'autres cytotoxiques sur la base de deux études de non-infériorité comparant le protocole XELOX (XELODA + oxaliplatine) au protocole FOLFOX-4 (5-FU + oxaliplatine) :

- en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement : étude NO16966 ;
- en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement : étude NO16967.

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1. En première ligne du cancer colorectal métastatique en association

Le dossier fait état d'une étude NO16966<sup>1</sup> de phase III randomisée réalisée chez des patients en première ligne du cancer colorectal et ayant un double objectif :

- démontrer que l'association XELOX<sup>2</sup> ± AVASTIN était non-inférieure à l'association FOLFOX-4 ± AVASTIN en termes de survie sans progression
- démontrer qu'AVASTIN en association à la chimiothérapie (XELOX ou FOLFOX-4) était supérieur à la chimiothérapie seule en termes de survie sans progression (cet objectif ne concerne pas le médicament à évaluer, cf avis de la Commission de la Transparence du 4 mars 2009 concernant AVASTIN).

##### Méthodologie :

Initialement, l'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité de XELOX versus FOLFOX-4. Le protocole a été amendé suite à la publication des résultats d'efficacité démontrant que l'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie à base d'irinotécan apportait un bénéfice en termes de survie<sup>3,4</sup>.

L'étude a donc comporté deux phases :

- première phase en ouvert : randomisation en 2 groupes de traitement : XELOX ou FOLFOX-4 (n=634),
- seconde phase (en double aveugle pour le bevacizumab) : randomisation en 4 groupes de traitement : XELOX + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + placebo ou FOLFOX-4 + bevacizumab (n=1401).

L'analyse principale de l'étude était une analyse de non-infériorité réalisée entre les groupes XELOX ± AVASTIN (XELOX seul et les sous-groupes XELOX + placebo et XELOX + bevacizumab) et les groupes FOLFOX-4 ± AVASTIN (FOLFOX-4 seul et les sous-groupes FOLFOX-4 + placebo et FOLFOX-4 + bevacizumab) dans la population éligible au traitement incluant les patients de la population ITT à l'exception de ceux ayant eu une violation majeure des critères d'inclusion et de non inclusion du protocole.

L'analyse statistique se fondait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des survies sans progression entre les bras XELOX ± AVASTIN et FOLFOX-4 ± AVASTIN était inférieure au seuil prédéfini de 1,23.

##### Critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans en ambulatoire et avec un statut ECOG 0 ou 1,
- ayant un adénocarcinome histologiquement confirmé du colon ou du rectum avec métastases,
- ayant au moins une lésion uni dimensionnellement mesurable d'un diamètre ≥ 20 mm, si mesure CT (tomodensitométrie) ou IRM ou ≥ 10 mm si mesure avec scanner spiralé,
- ayant une espérance de vie d'au moins 3 mois.

##### Critères de non inclusion :

- traitement antérieur par oxaliplatine, par bévacicumab, par traitement systémique antérieur pour un cancer métastatique avancé,

---

<sup>1</sup> Cassidy J et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* (2008) ; 26 :2006-2012.

<sup>2</sup> Association XELODA + Oxaliplatine

<sup>3</sup> Hurwitz H et al. Bevacuzimab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer: results of a phase III trial of bevacuzimab in combination with bolus IFL as first-line therapy in subjects with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 (abst. 3646).

<sup>4</sup> Hurwitz H et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

- patients ayant des métastases cérébrales, une maladie cardiovasculaire sévère et/ou une insuffisance rénale modérée ou sévère.

#### Traitements :

##### Bras XELOX ± AVASTIN :

- capécitabine : 1 000 mg/m<sup>2</sup> per os 2 fois/j pendant 14 jours
- oxaliplatine : 130 mg/ m<sup>2</sup> IV 120 min à J1 toutes les 3 semaines
- placebo ou bevacizumab : 7,5 mg/kg 30-90 min à J1 avant XELOX toutes les 3 semaines

##### Bras FOLFOX-4 ± AVASTIN :

- 5-FU : 400 mg/m<sup>2</sup> IV en bolus suivi de 600 mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue de 22 heures à J1 et J2 toutes les 2 semaines
- leucovorine : 200 mg/m<sup>2</sup> IV 120 min à J1 et J2 toutes les 2 semaines
- oxaliplatine : 85 mg/ m<sup>2</sup> 120 min à J1 toutes les 2 semaines
- placebo ou bevacizumab : 5 mg/kg 30-90 min à J1 avant XELOX toutes les 2 semaines

Critère principal de jugement : survie sans progression définie comme le délai entre la randomisation et le premier jour documenté de progression de la maladie ou du décès, basée sur les évaluations des investigateurs.

#### Parmi les critères secondaires :

- survie sans progression fondée sur les évaluations du Comité indépendant de revue,
- survie sans progression « sous traitement » fondée sur les données incluant seulement les progressions ou décès survenus dans les 28 jours après la dernière dose prise,
- survie globale,
- pourcentage de réponse globale défini comme le pourcentage de meilleure réponse obtenue, selon les critères RECIST, entre le début du traitement et jusqu'à progression de la maladie,
- durée de la réponse définie comme le temps entre la première mesure d'une réponse partielle ou complète jusqu'à la progression de la maladie ou du décès. Les patients non décédés n'ayant pas progressé ont été censurés à la date de la dernière évaluation tumorale,
- temps jusqu'à l'échec du traitement défini comme le temps entre la randomisation et la première progression de la maladie.

#### Résultats de l'analyse poolée dans la population éligible au traitement :

Sur les 2 035 sujets randomisés 1904 ont été inclus dans la population éligible au traitement soit 93,6% de la population randomisée.

##### - Critère principal :

Dans le groupe XELOX ± AVASTIN, 779 des 967 patients ont eu un événement avec une durée médiane jusqu'à événement de 241 jours et dans le groupe FOLFOX-4 ± AVASTIN 768 des 937 patients ont eu un événement avec une durée médiane jusqu'à événement de 259 jours.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des survies sans progression entre les groupes XELOX ± AVASTIN et FOLFOX-4 ± AVASTIN a été inférieure à la borne prédéfinie de 1,23 dans la population de patients éligibles (HR=1,05 ; IC<sub>97,5%</sub>[0,94 ; 1,18]).

Les résultats ont démontré la non-infériorité du XELOX ± AVASTIN versus FOLFOX-4 ± AVASTIN dans la population éligible au traitement en termes de survie sans progression basée sur les évaluations des investigateurs.

##### - Critères secondaires :

Les comparaisons entre XELOX ± AVASTIN et FOLFOX-4 ± AVASTIN des survies sans progression basées sur les évaluations du Comité Indépendant de revue (HR=1,22 ;

IC<sub>97,5%</sub>[1,05 ; 1,42]) et des survies sans progression « sous traitement » (HR=1,24 ; IC<sub>97,5%</sub>[1,07 ; 1,44]) n'ont pas conforté la non-infériorité de XELOX ± AVASTIN par rapport FOLFOX-4 ± AVASTIN.

La survie globale (577 vs 549 jours ; HR=0,97 ; IC<sub>97,5%</sub>[0,84 ; 1,14]) et le pourcentage de réponse globale selon les investigateurs (45,5% vs 46,3%) et selon le Comité indépendant de Revue (37,1% vs 38,6%) ont été comparables dans les deux groupes de traitement.

La durée de la réponse a été de 226 jours chez 326 patients ayant répondu pour le bras XELOX ± AVASTIN et de 239 jours chez 347 patients ayant répondu dans le bras FOLFOX-4 ± AVASTIN (HR=1,02 ; IC<sub>97,5%</sub>[0,86 ; 1,22]).

Lors de l'analyse poolée sur la population de tolérance, le temps médian jusqu'à échec du traitement dans le bras XELOX ± AVASTIN a été non-inférieur au temps médian jusqu'à événement dans le bras FOLFOX-4 ± AVASTIN avec respectivement 179 jours (et 890 patients ayant présenté un événement) et 191 jours (et 880 patients) (HR=1,08 ; IC<sub>97,5%</sub>[0,97 ; 1,20]).

Des résultats similaires ont été observés en analyse per protocole et en ITT et dans les analyses en sous-groupes de traitement.

Ces résultats ont été confirmés lors d'une analyse réalisée avec un suivi additionnel d'un an.

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie dans cette étude.

### **3.1.2. En deuxième ligne du cancer colorectal métastatique en association**

Etude NO16967<sup>5</sup> de phase III, randomisée, ouverte ayant pour objectif principal de montrer la non-infériorité de XELOX par rapport à FOLFOX-4 en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique (après échec d'une première ligne à base d'irinotécan) en termes de survie sans progression.

#### Méthodologie :

L'analyse statistique se fondait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les survies sans progression des 2 traitements (XELOX moins FOLFOX-4) était inférieure à 1,30.

#### Principaux critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans,
- atteints d'un cancer colorectal métastatique inopérable après échec d'une première ligne de traitement à base d'irinotécan et de 5-FU/LV,
- Indice ECOG-PS  $\leq 2$ ,
- ayant une espérance de vie d'au moins 3 mois.

#### Principaux critères de non inclusion :

- traitement antérieur par l'oxaliplatine
- facteur important de comorbidité (métastases cérébrales, maladie cardio-vasculaire sévère, insuffisance rénale modérée à sévère, neutropénie).

#### Traitements :

Les patients ont été randomisés, après stratification sur les zones géographiques, l'indice ECOG-PS, le nombre de sites métastatiques à l'inclusion, le taux initial de phosphatases alcalines, la présence ou non de métastases hépatiques et le motif d'arrêt de l'irinotécan (échec au traitement ou toxicité) pour recevoir en ouvert : XELOX (313 patients) ou FOLFOX-4 (314 patients).

Les traitements administrés étaient identiques à ceux de l'étude NO16966 (sans association au placebo ou bevacizumab).

---

<sup>5</sup> Rothenberg ML et al. Capecitabine plus oxaliplatine (XELOX) versus 5-Fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatine (FOLFOX-4) as second line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III noninferiority study. Annals of Oncology 19 : 1720-1726, 2008

Critère de jugement principal : survie sans progression définie comme le délai entre la randomisation et le premier jour documenté de progression de la maladie ou du décès, basée sur les évaluations des investigateurs, en accord avec les critères RECIST.

Critères secondaires<sup>6</sup> :

- survie sans progression basée sur les évaluations du Comité indépendant de revue,
- survie sans progression « sous traitement »,
- survie globale,
- pourcentage de réponse globale (investigateur et Comité indépendant de revue),
- durée de la réponse,
- temps jusqu'à progression.

Résultats :

Sur les 627 sujets randomisés 503 ont été inclus dans la population PP (251 dans le bras XELOX et 252 dans le bras FOLFOX-4) soit 80% de la population randomisée.

La population a été homogène d'un groupe à l'autre.

- Critère principal :

La médiane de survie sans progression a été de 154 jours dans le groupe XELOX et de 168 jours dans le groupe FOLFOX-4.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de survie sans progression entre XELOX et FOLFOX-4 a été inférieure à la borne de non infériorité de 1,30 définie au protocole dans la population per protocole (HR=1,03, IC<sub>95%</sub> [0,87 ; 1,24]). Par conséquent, la non-infériorité de XELOX par rapport à FOLFOX-4 en termes de survie sans progression a été démontrée.

Des résultats similaires ont été observés en analyse ITT (HR=0,97 ; IC<sub>95%</sub>[0,83-1,14]) et avec un suivi additionnel de 6 mois (analyses en PP et ITT).

- Critères secondaires :

La comparaison des survies sans progression basée sur les évaluations du Comité Indépendant de revue a conforté les résultats de non-infériorité de XELOX par rapport à FOLFOX-4 (HR=0,93 ; IC<sub>95%</sub> [0,74 ; 1,17]) dans la population PP.

Les survies sans progression « sous traitement » (HR=1,18 ; IC<sub>95%</sub> [0,95 ; 1,47]) n'ont pas conforté la non-infériorité de XELOX par rapport FOLFOX-4 (critères secondaires).

La comparaison des survies globales a montré un HR=1,07 ; IC<sub>95%</sub> [0,88 ; 1,31] en PP et un HR=1,03 ; IC<sub>95%</sub> [0,87 ; 1,23] en ITT.

Le pourcentage de réponse globale évalué par les investigateurs a été similaire entre les deux groupes dans la population PP (XELOX : 23,1% ; FOLFOX-4 : 20,2%) et dans la population ITT (XELOX : 20,1% ; FOLFOX-4 : 17,5%).

Le pourcentage de réponse globale évalué par le Comité Indépendant de revue était également comparable entre les deux groupes dans la population PP (XELOX : 17,5% ; FOLFOX-4 : 13,9%) et dans la population ITT (XELOX : 15,3% ; FOLFOX-4 : 12,4%).

La durée de la réponse n'a pas été analysée dans la population PP du fait d'un trop petit nombre de réponse. La durée de la réponse a été très variable et tendait à être plus courte dans le groupe XELOX (médiane de 169 jours) que dans le groupe FOLFOX-4 (médiane de 190 jours).

Le temps jusqu'à échec au traitement a été similaire entre les deux groupes avec pour médianes 125 jours dans le groupe XELOX et 122 jours dans le groupe FOLFOX-4.

Un suivi additionnel de 6 mois a confirmé les résultats de survie sans progression et de survie globale.

---

<sup>6</sup> Les définitions des critères sont identiques à ceux décrits dans l'étude NO16966.

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie dans cette étude.

### **3.2. Tolérance**

#### **3.2.1. En première ligne du cancer colorectal métastatique en association**

Les pourcentages d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été de 36% dans les groupes XELOX et de 32% dans les groupes FOLFOX-4 dans la première phase de traitement.

Les résultats présentés ci-dessous correspondent à l'analyse poolée des bras XELOX ± placebo et FOLFOX-4 ± placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été d'ordre digestif avec des nausées et diarrhées (93% dans les 2 groupes) et des troubles du système nerveux (86% vs 85%).

Le pourcentage d'effets indésirables de grade 4 a été de 12,4% dans les groupes XELOX ± placebo et de 24,8% dans les groupes FOLFOX-4 ± placebo.

Le pourcentage d'effets indésirables hématologiques de grades 3-4 a été de 15,9% dont 2,1% de grade 4 dans les groupes XELOX ± placebo et de 49,3% dont 19,1% dans les groupes FOLFOX-4 ± placebo.

Parmi les événements indésirables de grades 3-4 rapportés à une fréquence moins élevée dans les groupes XELOX ± placebo que dans les groupes FOLFOX-4 ± placebo :

- neutropénie : 7% vs 43,8%
- neutropénie fébriles : 0,9% vs 4,8%
- événement thromboemboliques veineux : 3,8% vs 6,3%
- événement cardiaques : 0,9% vs 1,4%
- stomatite : 1,2% vs 2%

Les événements indésirables de grades 3-4 rapportés avec une fréquence plus élevée dans les groupes XELOX ± placebo que dans les groupes FOLFOX-4 ± placebo étaient principalement : thrombocytopénie (8,2% vs 4,3%), événements gastro-intestinaux (32,7% vs 25,4% dont diarrhée : 20,2% vs 11,2%) et érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade 3 (6,1% vs 1,2%).

#### **3.2.2. En deuxième ligne du cancer colorectal métastatique en association**

Les pourcentages d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été de 20,6% dans le groupe XELOX et de 13,6% dans le groupe FOLFOX-4.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été d'ordre digestif (89% vs 87%) notamment des nausées et diarrhées et des troubles du système nerveux (76% vs 77%).

Le pourcentage d'effets indésirables de grades 3- 4 a été de 60,1% dont 4,8% de grade 4 dans le groupe XELOX et de 72,4% dont 22,7% de grade 4 dans le groupe FOLFOX-4.

Le pourcentage d'effets indésirables hématologiques de grades 3-4 a été de 10% dont 1,3% de grade 4 dans le groupe XELOX et de 40,6% dont 15,3% de grade 4 dans le groupe FOLFOX-4.

Parmi les événements indésirables de grades 3-4 rapportés à une fréquence moins élevée dans le groupe XELOX que dans le groupe FOLFOX-4 :

- neutropénie : 4,5% vs 35,1%
- neutropénie fébriles : 0,3% vs 3,6%
- événement thromboemboliques veineux : 1,9% vs 4,2%

Les événements indésirables de grades 3-4 rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe XELOX que dans le groupe FOLFOX-4 étaient principalement : événements gastro-intestinaux (32,8% vs 19,8% dont diarrhée : 19,9% vs 4,9%) et érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade 3 (3,5% vs 0,6%).



### 3.3. Conclusion

La non-infériorité de la capécitabine associée à l'oxaliplatine (protocole XELOX) a été démontrée par rapport au protocole FOLFOX-4 en termes de survie sans progression (critère principal) chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique en première intention (étude NO16966 : HR=1,05 ; IC<sub>97,5%</sub>[0,94 ; 1,18]) et en deuxième ligne du traitement (étude NO16967 : HR=1,03, IC<sub>95%</sub>[0,87 ; 1,24]).

Une discordance entre l'évaluation de la survie sans progression basée sur les investigateurs et sur les évaluations du Comité Indépendant de Revue a été observée dans l'étude NO16966.

Toutefois, les résultats sur le critère principal ont été confortés par l'analyse de la survie globale (étude NO16966 : HR=0,97 ; IC<sub>97,5%</sub>[0,84 ; 1,14] ; étude NO16967 : HR=1,07 ; IC<sub>95%</sub>[0,88-1,31]).

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie dans ces études.

Globalement, le profil de tolérance dans les groupes XELOX et FOLFOX-4 a été similaire à l'exception d'une diarrhée et d'une érythrodysesthésie palmo-plantaire de grades 3-4 plus fréquentes dans le groupe XELOX et d'une neutropénie de grades 3-4 plus fréquente dans le groupe FOLFOX-4.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le cancer colorectal est une affection grave qui engage le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et plus ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le rapport efficacité / effets indésirables est important ;

Le service médical rendu par XELODA est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'extension d'indication du traitement du cancer colorectal métastatique, XELODA en association n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du cancer colorectal métastatique a évolué de façon importante ces dernières années. La survie globale a été tout d'abord significativement augmentée grâce à l'utilisation en pratique courante de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluoro-uracile (5FU) et l'acide folinique (AF) sous la forme LV5FU2, associations dénommées respectivement Folfiri et Folfox. Une étude avait montré en première et deuxième ligne que les séquences Folfiri – Folfox et Folfox – Folfiri avaient une efficacité équivalente<sup>7</sup>.

Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée semble acquis en première et en seconde ligne<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229-37

<sup>8</sup> Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, 2007 (cancer du colon métastatique. Mis à jour le 29/01/2009)

En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bevacizumab et l'anticorps anti-EGFR cetuximab ont été évalués. Le bevacizumab semble être le produit de choix à associer à une chimiothérapie en première ligne<sup>8</sup>. Actuellement, aucun facteur prédictif de réponse au bevacizumab n'a été identifié.

En seconde ligne, en cas de progression sous irinotecan plus bevacizumab, le choix est soit de modifier la chimiothérapie en remplaçant l'irinotecan par l'oxaliplatine, soit de changer de thérapie ciblée en introduisant le cetuximab, un anticorps anti-EGFR. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immuno-histochimie car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse mais ce choix passe par la recherche d'une mutation du gène KRAS au sein de la tumeur.

En troisième ligne, en cas de progression sous irinotecan et oxaliplatine (plus ou moins bevacizumab) :

- absence d'une mutation du gène KRAS :
  - soit cetuximab
  - soit panitumumab
- présence d'une mutation du gène KRAS : soins palliatifs ou essai thérapeutique

La capécitabine est une alternative à l'administration intraveineuse du 5-fluoro-uracile et d'acide folinique dans le cadre d'une association à d'autres anticancéreux indiqués dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de XELODA dans cette indication globale est représentée par les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique relevant d'une chimiothérapie.

L'incidence du cancer colorectal estimé par le réseau des registres du cancer (Francim), est d'environ 37 410 pour l'année 2005 en France<sup>9</sup>.

Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas.

Sur ces bases, la population cible de XELODA dans le traitement du cancer colorectal serait de 18 700 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**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 100%**

---

<sup>9</sup> [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations\\_cancers/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm)