



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

16 mars 2005

XELODA 150 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60

XELODA 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 120

Laboratoires ROCHE

capécitabine

Liste I

Médicament réservé 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 - Rectificatif : 21 mars 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

capécitabine

1.2. Indications

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 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

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

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

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer du sein en monothérapie ou en association :

- doxorubicine (ADRIBLASTINE – DOXORUBICINE ASTA - DOXORUBICINE DAKOTA Pharm - DOXORUBICINE TEVA)
- épirubicine (FARMORUBICINE)
- mitoxantrone (NOVANTRONE)
- cyclophosphamide (ENDOXAN ASTA)
- mitomycine C (AMETYCINE)
- fluorouracile (FLUORO-URACILE ICN - FLUORO-URACILE DAKOTA Pharm - FLUORO-URACILE ROCHE - FLUORO-URACILE TEVA)

- méthotrexate (LEDERTREXATE - METHOTREXATE BELLON - METHOTREXATE TEVA)
- vinblastine (VELBE)
- vinorelbine (NAVELBINE)
- gemcitabine (GEMZAR)

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer colorectal

- par voie parentérale :
 - fluoro-uracile (FLUORO-URACILE ICN solution pour perfusion) et les spécialités à base de fluoro-uracile
 - acide folinique indiqué en association au fluoro-uracile (ELVORINE ; FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM ; FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT ; NAFOLINE)
 - oxaliplatine (ELOXATINE)
 - irinotécan (CAMPTO) injectable
 - raltitrexed (TOMUDEX) injectable
 - mitomycine C (AMETYCINE) injectable
- par voie orale :
 - tegafur (UFT)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

A/ Dans l'indication cancer du sein :

1/ Xeloda en association au docétaxel

Etude randomisée multicentrique, chez 511 patientes avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline

2 bras : - XELODA + docétaxel (N= 255)
 - docétaxel seul (N=256)

Posologies :

XELODA : 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période de repos d'une semaine.

docétaxel: 75 mg/m² en association et 100 mg /m² en monothérapie

Critère principal : délai jusqu'à progression de la maladie ou décès

Critères secondaires : - survie globale

- taux de réponse globale (évaluation par l'investigateur ou par un comité de revue indépendant :CRI)

Résultats :

	XELODA + docétaxel N=255	docétaxel N=256	p
Délai jusqu'à progression de la maladie ou décès	186 jours	128 jours	s
Survie globale (médiane)	442 jours	352 jours	s
Taux de réponse globale (CRI)	32,2%	23,1%	s
Taux de réponse globale (évaluation par l'investigateur)	41,6%	29,7%	s

Dans cette étude, l'association Xeloda + docétaxel a prolongé de 58 jours le délai de progression de la maladie (ou décès) et de 90 jours la survie médiane.

2/ Xeloda en monothérapie

Deux études de phase II, ouvertes chez 236 patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique et pour lesquelles une chimiothérapie par taxane et anthracycline n'est pas indiquée.

Le taux de réponse objective globale (évaluation par l'investigateur) a été de 20% et 25%. Le délai médian jusqu'à progression a été de 93 et de 98 jours. La survie médiane a été de 384 et de 373 jours.

B/ Dans l'indication cancer colorectal :

Deux études de phase III XELODA versus 5-FU / acide folinique (20 mg/m² d'acide folinique par voie IV suivis de 425 mg/m² de 5-FU par bolus IV ; les jours 1 à 5, tous les 28 jours) ont inclus 1207 patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Le temps de progression médian a été de 140 jours (XELODA) versus 144 jours et la survie médiane a été de 392 jours (XELODA) versus 391 jours. Les taux de réponse objective globale ont été de 25,7 % (XELODA) versus 16,7 %.

On ne dispose pas de données comparatives entre XELODA en monothérapie et les associations actuellement utilisées en première ligne notamment FOLFOX et FOLFIRI¹.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec l'association docétaxel/capécitabine ont été :

- neutropénie (63% de grade 3 / 4)
- syndrome main-pied (63% dont 24% de grade 3 / 4)

¹ l'irinotécan et l'oxaliplatine, toutes deux associées au 5FU en perfusion et à l'acide folinique (schémas dits FOLFIRI et FOLFOX)

- alopécie (41% dont 6% de grade 3 / 4)
- altération des ongles (14% dont 2% grade 3 / 4)
- stomatite (67% dont 18% de grade 3 / 4)
- diarrhée (64% dont 14% de grade 3 / 4)
- vomissements (33% dont 4% de grade 3 / 4)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études de phase III dans le cancer colorectal ont été les troubles gastro-intestinaux, en particulier diarrhées, nausées, vomissements, stomatites et syndromes main-pied.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans l'indication cancer colorectal

Le cancer colorectal métastatique engage le pronostic vital ;
 Le rapport efficacité/effets indésirables de XELODA est moyen ;
 Cette spécialité est un médicament de 1ère intention ;
 Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses ;

Le service médical rendu de XELODA est important.

Dans l'indication cancer du sein

Le cancer du sein localement avancé ou métastatique engage le pronostic vital ;
 Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
 Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
 Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} intention ;
 Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par XELODA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

XELODA conserve l'apport thérapeutique important accordé par la Commission le 9 mai 2001 et le 19 février 2003, notamment par le fait qu'il permette de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, A ce stade de la maladie, l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en termes de qualité de vie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Cancer du sein

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie. En cas d'échec des chimiothérapies à base d'anthracyclines, des traitements à base de taxanes, vinorelbine (seule ou associée au fluorouracile) sont utilisés. A ce titre, l'association taxotère - capécitabine s'intègre dans la stratégie thérapeutique.

Cancer colorectal

La chimiothérapie du cancer colorectal métastatique repose depuis les années 1990 sur deux chimiothérapies d'efficacité comparable utilisées en première ligne : l'irinotécan et l'oxaliplatine, toutes deux associées au 5FU en perfusion et à l'acide folinique (schémas dits FOLFIRI et FOLFOX) ou plus récemment à la capécitabine orale. Il a été montré qu'en cas de récurrence métastatique la séquence FOLFIRI (1^{ère} ligne) puis FOLFOX (2^{ème} ligne) était comparable en termes d'efficacité et de tolérance à la séquence FOLFOX (1^{ère} ligne) puis FOLFIRI (2^{ème} ligne) (Tournigand et al Clin Oncol. 2004 ; 22:229-37.). Ces deux stratégies aboutissent à des taux de réponses objectives de l'ordre de 15%, avec un temps jusqu'à progression de 2 à 4 mois sans gain sur la survie globale. XELODA comprimé est une alternative au 5-FU injectable.

4.4. Population cible

Cancer colorectal

La population cible de XELODA dans cette indication est celle des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique relevant d'une chimiothérapie de première ligne. En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas². Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas, soit un nombre incident de 18 000 cas par an.

Cancer du sein

La population cible de XELODA dans cette indication est celle des patients atteints d'un cancer du sein métastatique relevant d'une chimiothérapie de première ligne. En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42 000 patientes (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

² Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

- L'incidence du cancer du sein métastatique ou à un stade localement avancé a été de 17 800 parmi lesquels 70% ont reçu une chimiothérapie et 30% ont reçu une hormonothérapie.
- On estime que près de la moitié des cas (avis d'expert) traités par hormonothérapie première recevront secondairement une chimiothérapie.

Par conséquent, 15 100 patientes avec un cancer du sein métastatique ou à un stade localement avancé recevront une chimiothérapie.

Nombre de patientes susceptibles de recevoir l'association Taxotère-capécitabine en 1^{ère} ligne :

Il est approché par les résultats de l'étude Taxtrack (étude non publiée) : 60% des patientes en 1^{ère} ligne métastatique ne sont pas traitées par une anthracycline, et donc candidates à un traitement de 1^{ère} ligne par l'association Taxotère-capécitabine, soit environ 9 060 patientes.

Nombre de patientes susceptibles de recevoir l'association Taxotère-capécitabine en 2^{ème} ligne :

Malgré un taux d'échec aux anthracyclines limité à 40% (avis d'expert), on estime que la grande majorité des patientes traitées par une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracycline va rechuter un moment ou un autre de l'évolution de la maladie (échec propre au traitement ou dose cumulative limitant la réadministration d'anthracycline) et recevra une chimiothérapie de seconde ligne.

La population cible de taxotère-capécitabine en traitement d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé serait de l'ordre de 15 000 patientes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%