



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

ONCOVIN 1mg, solution injectable
1 flacon en verre de 1 ml (CIP : 3264998)

EG LABO-Laboratoires euroGenerics

Sulfate de vincristine

Date de l'AMM : 20/09/1973

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Sulfate de vincristine

1.2. Indications

En monochimiothérapie :

- leucémies aiguës lymphoblastiques (en association avec des corticoïdes)
- purpura thrombopénique idiopathique résistant aux traitements usuels. La vincristine ne doit jamais être utilisée comme traitement de première intention et en l'absence de réponse après 3 à 6 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement.

En polychimiothérapie :

- leucémies aiguës lymphoblastiques
- les lymphomes non hodgkiniens
 - maladie de Hodgkin
- myélome
- cancer du poumon
- cancer du sein
- cancer du col utérin
- rhabdomyosarcomes
- neuroblastomes
- néphroblastomes
- tumeurs embryonnaires de l'enfant
- sarcomes d'Ewing
- ostéosarcomes

1.3. Posologie

Il est recommandé une extrême prudence dans le calcul et l'administration de la dose à injecter.

En monothérapie, l'administration est hebdomadaire.

En association à d'autres antinéoplasiques, le rythme des injections est fonction du protocole ; il est le plus souvent mensuel.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 10kg la posologie usuelle est de 1 à 2 mg/m² de surface corporelle par administration.

Chez l'enfant de moins de 10 kg la dose de départ doit être de 0,05 mg/kg une fois par semaine.

La solution peut être injectée soit en IV directe ou dans la tubulure d'une perfusion, en 1 minute.

Ne pas injecter en sous arachnoïdien

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'élévation de la bilirubine conjuguée d'une valeur supérieure ou égale à 10 fois la normale, la dose de vincristine doit être diminuée de 50%

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 13 septembre 2000- Réévaluation

Niveau de service médical rendu de la spécialité important dans les indications suivantes : néphroblastomes, ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing, rhabdomyosarcomes, neuroblastomes, leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, myélome

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 : ANTINEOPLASIQUES
L01C : ALCALOIDES VEGETAUX ET AUTRES MEDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE
L01CA : VINCAALCALOIDES ET ANALOGUES
L01CA02 : Vincristine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres spécialités à base de vincristine

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des cytotoxiques utilisées dans l'ensemble des affections visées par Oncovin.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Lymphomes non hodgkiniens

Une étude de phase II a montré la supériorité d'une polychimiothérapie à forte dose par rapport à celle à dose normale, comportant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, et prednisone pour le traitement des lymphomes de grade élevé¹.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Pas de données disponibles concernant cette spécialité

¹ DW Blayney et al. Dose-intensive chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone may improve survival in intermediate and high grade lymphoma : a phase II study of the Southwest Oncology group (SWOG 9349). J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 2466-73

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

- Le purpura thrombopénique idiopathique est un purpura lié à une hyperdestruction des plaquettes d'origine immunologique. Il touche plus souvent l'enfant ou l'adulte jeune. Il est résistant aux traitements dans environ 10% des cas².

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes. Elles prédominent chez l'enfant et représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. En 2000, l'incidence des leucémies aiguës a été d'environ 2600 cas en France.³ Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de leucémie aiguë, tous types confondus, est de 84% pour les enfants de moins de 15 ans et de 47% pour les patients de plus de 15 ans⁴.

- Les lymphomes malins non hodgkiniens sont des tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes. Ils prédominent chez l'adulte et représentent le 3^{ème} cancer de l'enfant en fréquence³. En 2000 près de 10 000 cas de lymphome non hodgkinien ont été diagnostiqués en France². Le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un lymphome malin non hodgkinien, tous âges confondus, est de 55%³.

- Les lymphomes hodgkiniens sont des tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes observées surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. En 2000, environ 1300 cas de lymphomes hodgkiniens ont été diagnostiqués en France². Leur taux de guérison est d'environ 80%⁵.

- Le myélome est une prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse. Il touche plus souvent l'homme de plus de 60 ans.

- Le cancer du col utérin se situe au 8^{ème} rang des cancers de la femme. Il touche principalement les femmes de 40 ans. En 2000, près de 3400 cas ont été diagnostiqués en France et ont entraîné environ 1000 décès².

- Le cancer du poumon se situe au 2^{ème} rang des cancers chez l'homme, avec près de 23000 cas en 2000 et au 4^{ème} rang chez la femme, avec près de 4600 cas en 2000. Il représente la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez l'homme (environ 22 700 décès en 2000) et la 3^{ème} cause chez la femme (environ 4500 décès en 2000)².

- Le cancer du sein se situe au 1^{er} rang des cancers de la femme, avec près de 41800 cas diagnostiqués en 2000 et au 1^{er} rang des décès par cancer chez la femme avec environ 11600 décès en 2000².

² K Kojouri et al. Recent advances in the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2005 Feb ; 81(2) : 119-25

³ L Remontet et al. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rapport. Août 2003

⁴ F Chinaud et al. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France. Rev Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 477-490

⁵ FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Hodgkin. Mars 1999

- L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune. En 1997 l'ostéosarcome non métastatique était une pathologie curable dans environ 70 % des cas⁶.

- Le rhabdomyosarcome est une tumeur des parties molles peu fréquente qui concerne principalement des enfants. C'est une tumeur à différenciation musculaire striée qui se développe aux dépens des tissus de soutien non osseux. C'est la forme la plus fréquente de sarcomes des tissus mous chez l'enfant (60 %). Dans 70 % des cas, le rhabdomyosarcome survient avant 10 ans avec une prédominance chez les garçons. Les formes cliniques localisées sont les plus fréquentes, les sarcomes métastatiques ne représentant qu'environ 20 % des cas. La survie globale à cinq ans est de l'ordre de 65 %⁷.

Le neuroblastome est une tumeur maligne de certaines cellules nerveuses. Il peut se développer à partir d'une quelconque partie du système nerveux sympathique, le plus souvent au niveau abdominal. Il s'agit d'une tumeur de l'enfant jeune (90 % ont moins de 5 ans au diagnostic) qui représente 8 à 10 % des cancers pédiatriques. C'est le plus fréquent des cancers de l'enfant avant cinq ans. Il y a environ 130 nouveaux cas par an en France. La survie est de 90% chez l'enfant de moins de 1 an et de 30% chez l'enfant plus âgé qui présente plus souvent des formes métastatiques⁸.

Le néphroblastome est la plus fréquente des tumeurs du rein chez l'enfant. Il représente 6 à 8% des cancers de l'enfant. Plus de 80% des cas sont observés avant l'âge de 5 ans. La survie est supérieure à 90%.⁹

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse maligne qui s'observe chez des personnes âgées de 5 à 30 ans avec un pic d'incidence entre 10 et 15 ans. Il représente 10 à 15% des tumeurs osseuses. Les os les plus fréquemment atteints sont ceux du pelvis (26%) et du thorax (côte, clavicule, omoplate) (20%) ainsi que le fémur (16%), le tibia (9%), les vertèbres (8%) et l'humérus (5%). La survie sans récurrence est de 50 à 70%.⁸

Les tumeurs embryonnaires de l'enfant sont des tumeurs disparates (telles que le néphroblastome et le neuroblastome) ayant en commun d'être formées par la prolifération d'un ou de plusieurs tissus dont l'aspect rappelle celui de tissus embryonnaires.

L'ensemble de ces affections engage le pronostic vital.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ou palliative selon les pathologies.

Le purpura thrombopénique idiopathique

Un traitement est mis en oeuvre si le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³. En première intention il fait appel aux corticoïdes par voie orale et éventuellement aux immunoglobulines et aux corticoïdes par voie IV. Si la thrombopénie persiste, il existe plusieurs alternatives thérapeutiques, telles que la splénectomie ou des injections répétées d'immunoglobulines anti-D¹⁰. Lorsque le PTI devient chronique et résistant aux corticoïdes et qu'il est nécessaire d'obtenir une augmentation du nombre de plaquettes (notamment

⁶ FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'ostéosarcome. Décembre 1998.

⁷ FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de rhabdomyosarcomes et autres tumeurs mésenchymateuses malignes non rhabdomyosarcomes de l'enfant. Mars 1999

⁸ FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour le neuroblastome de l'enfant. Mai 1997

⁹ Orphanet

¹⁰ DB Cines et al. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood, 1er octobre 2005 ; Vol 106,

avant une intervention chirurgicale), la vincristine peut s'avérer efficace. Son action est rapide mais courte¹¹.

Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cancérologie

Cette spécialité est en général utilisée dans le cadre de protocoles de poly-chimiothérapie en association, le cas échéant, à la chirurgie ou à la radiothérapie. Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention en fonction du type de cancer. Le choix de la vincristine et sa place dans la stratégie thérapeutique est fonction des caractéristiques du cancer (type, localisation de la tumeur, atteinte d'autres organes...) et de celles du patient (âge, état général, réponse au traitement...).

D'après l'expertise de l'INCa, la vincristine garde une place importante, en polychimiothérapie, dans les pathologies suivantes :

- leucémies aiguës lymphoblastiques
- lymphomes hodgkiniens
- lymphomes non hodgkiniens
- myélome
- rhabdomyosarcome
- neuroblastome
- sarcome d'Ewing
- néphroblastome
- tumeurs embryonnaires de l'enfant

La vincristine garde une place, en monochimiothérapie, en situation palliative, dans les leucémies aiguës lymphoïdes.

Les effets secondaires de la vincristine sont multiples :

- effets neurologiques : neuropathies périphériques, atteinte du système neuro-végétatif, crises convulsives, atteinte des paires crâniennes
- effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, mucite
- hypersensibilité
- anémie, leucopénie, thrombopénie

Dans les indications ci-dessus, le rapport efficacité/ effets indésirables est important.

En revanche, la vincristine n'a plus sa place, en polychimiothérapie, dans les pathologies suivantes :

- cancer du poumon, il existe des alternatives (en particulier l'étoposide et les taxanes)
- cancer du sein, les alcaloïdes de la pervenche ne sont plus utilisés dans ce cancer
- cancer du col utérin, les alternatives sont principalement les sels de platine)
- ostéosarcome (le méthotrexate, les anthracyclines, les sels de platine et l'ifosfamide sont employés)

Dans ces indications, le rapport efficacité/ effets indésirables est moyen.

¹¹ A Sikorska et al. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. Clin Lab Haem. 2004,26 : 407-411

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu d'ONCOVIN est important dans leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes hodgkiniens, les lymphomes non hodgkiniens, le myélome, le rhabdomyosarcome, le neuroblastome, le sarcome d'Ewing, le néphroblastome et les tumeurs embryonnaires de l'enfant.

Le service médical rendu d'ONCOVIN est faible dans le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer du col utérin, l'ostéosarcome.

Le service médical rendu d'ONCOVIN est modéré dans le purpura thrombopénique idiopathique résistant aux traitements usuels.

6.2. 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'AMM.

6.2.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.2.2. Taux de remboursement :100%