



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

**NAVELBINE 20 mg, capsule molle
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium PVDC de 1 capsule(s) : 365 948-4**

**NAVELBINE 30 mg, capsule molle
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium PVDC de 1 capsule(s) : 365 949-0**

Laboratoire Pierre FABRE MEDICAMENT

vinorelbine (ditartrate de)

Code ATC : L01CA04

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 (nationale): 22 février 2001

Date du rectificatif d'AMM : 14 mars 2005 – 30 mai 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « en polychimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules ».

Note : Le libellé initial de NAVELBINE dans le cancer du poumon était limité à la monochimiothérapie.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

vinorelbine (ditartrate de)

1.2. Indications

« Navelbine orale est indiquée en monochimiothérapie et **en polychimiothérapie** dans le traitement du :

- **cancer du poumon non à petites cellules,**
- cancer du sein métastatique. »

1.3. Posologie

« En polychimiothérapie :

Les résultats des essais cliniques démontrent qu'une dose per os de 80mg/m² correspond à une dose IV de 30 mg/m² et qu'une dose per os de 60 mg/m² correspond à une dose IV de 25 mg/m².

Pour les protocoles d'association, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés sur cette base.

Des capsules de différents dosages (20, 30, 40, 80 mg) sont disponibles afin de choisir l'association adéquate à l'obtention de la posologie souhaitée. Le tableau suivant donne la dose requise en fonction des intervalles de surface corporelle (SC).

SC (m ²)	60 mg/m ² dose (mg)	80 mg/m ² dose (mg)
0,95 à 1,04	60	80
1,05 à 1,14	70	90
1,15 à 1,24	70	100
1,25 à 1,34	80	100
1,35 à 1,44	80	110
1,45 à 1,54	90	120
1,55 à 1,64	100	130
1,65 à 1,74	100	140
1,75 à 1,84	110	140
1,85 à 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

Même pour les patients dont la SC ≥ 2 m², la dose totale ne doit jamais dépasser 120 mg par semaine (posologie à 60 mg/ m²) ou 160 mg par semaine (posologie à 80 mg/ m²). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01C	: ALCALOIDES VEGETAUX ET AUTRES MEDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE
L01CA	: VINCAALCALOIDES ET ANALOGUES
L01CA04	: Vinorelbine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

- NAVELBINE (10 mg, 50 mg), solution injectable en flacon
- vindésine (ELDISINE)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- GEMZAR (gemcitabine)
- ALIMTA (pemetrexed)
- TAXOTERE (docétaxel)
- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques
- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- ELDISINE (vindésine)
- ENDOXAN (cyclophosphamide)
- HOLOXAN (ifosfamide)
- AVASTIN (bévacizumab)
- CISPLATYL (cisplatine) et ses génériques
- PARAPLATINE (carboplatine) et ses génériques
- TARCEVA (erlotinib)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier d'extension d'indication de NAVELBINE, capsule molle, de la monochimiothérapie à la polychimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, repose sur trois études de phase II non comparatives (étude CA 202 J1, étude CA 206 J et étude CA 201 J1).

La firme a fourni également une étude de phase III comparative (étude CA 301) qui n'a pas fait l'objet d'un dépôt à l'AFSSAPS lors de cette extension d'indication.

3.1. Efficacité

Etude CA 202 J1

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE (en alternant voie IV et voie orale) en association au cisplatine chez 56 patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (stade IIIb et IV) non prétraité.

Le critère principal était le pourcentage de réponse objective (réponse complète et réponse partielle)

Les critères secondaires étaient la durée de la réponse, la survie sans progression et la médiane de survie globale.

La réponse objective (partielle¹ +complète²) au traitement a été évaluée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors^{3, 4}).

Les traitements (cycles de 4 semaines) :

- jour 1 : NAVELBINE IV 25 mg /m² suivie du cisplatine 100 mg/m²
- jours 8, 15 et 22 : NAVELBINE orale 60 mg/m²

Résultats :

L'âge médian des patients était de 60 ans.

Le pourcentage de réponse globale a été de 30,4% composé uniquement de réponses partielles. La durée médiane de réponse a été de 8 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 5,5 mois et la médiane de survie globale de 8,9 mois.

Etude CA 206 J1

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE en association au cisplatine suivi d'une monothérapie par NAVELBINE voie orale chez 56 patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (stade IIIb et IV) non prétraité.

Le critère principal était le pourcentage de réponse globale

¹ Réponse partielle : définie comme une diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres

² Réponse complète : définie comme la disparition de toutes les lésions cibles

³ James K, Eisenhauer E, Christian M et al. Measuring response in solid tumors : unidimensional versus bidimensional measurement. J Natl Cancer Inst 1999;91:523-8

⁴ Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16

Les critères secondaires étaient la durée de la réponse, la survie sans progression et la médiane de survie globale.

Les traitements (cycles de 3 semaines) :

Cycle 1 :

- jour 1 : NAVELBINE orale 60 mg/m² + cisplatine 80 mg/m²
- jour 8 NAVELBINE orale 60 mg / m²

Cycles 2 à 4 :

- jour 1 : NAVELBINE orale 80 mg/m² + cisplatine 80 mg/m²
- jour 8 : NAVELBINE orale 80 mg/m²

Cycle 5 et au-delà (en cas de réponse ou de stabilisation) :

- jour 1, 8 et 15 : NAVELBINE orale 80 mg/m²

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Résultats :

L'âge médian était de 60,4 ans.

Le pourcentage de réponse globale a été de 25% composé uniquement de réponses partielles. La médiane de survie sans progression a été de 4 mois et la médiane de survie globale a été de 10 mois.

Etude CA201 J1

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE (en alternant formes IV et orale) en association au carboplatine chez 52 patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (stade IIIb et IV) non prétraité.

Le critère principal était le pourcentage de réponse globale

Les critères secondaires étaient la durée de la réponse, la survie sans progression et la médiane de survie globale.

Les traitements (cycles de 3 semaines) :

- jour 1 : NAVELBINE IV 25 mg /m² suivie de carboplatine AUC 5
- jour 8 : NAVELBINE orale 60 mg/m²

Résultats :

L'âge médian des patients était de 62 ans.

Le pourcentage de réponse globale a été de 15,4% composé uniquement de réponses partielles. La durée médiane de la réponse a été de 7,9 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 5,1 mois et la médiane de survie globale a été de 9,3 mois.

Etude CA 301 J1

Etude de phase III comparative randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE (en alternant les formes IV et orale) versus docétaxel, associés au cisplatine chez 390 patients ayant un cancer du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (stade IIIb et IV) non prétraité.

Le critère principal était le temps jusqu'à échec du traitement⁵

Les critères secondaires étaient le pourcentage de réponse objective selon les critères RECIST, la survie globale et la qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires EORTC (QLQ-C30 et QLQ-LC13).

Les traitements (cycles de 3 semaines) étaient :

- soit l'association NAVELBINE -cisplatine
 - jour 1 : NAVELBINE IV 25 mg /m² suivie du cisplatine 80 mg/m²
 - jours 8 : NAVELBINE orale 60 mg/m²

En l'absence d'hématotoxicité de grade 3 ou 4, les doses de NAVELBINE étaient augmentées dès le second cycle :

- jour 1 : NAVELBINE IV 30 mg /m² suivie du cisplatine 80 mg/m²
 - jours 8 : NAVELBINE orale 80 mg/m²
- soit l'association docétaxel-cisplatine
 - jour 1 : docétaxel IV 75 mg/ m² suivi du cisplatine 75 mg/ m²

Résultats :

L'âge médian était de 59,4 ans dans le groupe NAVELBINE et de 62,1 ans dans le groupe docétaxel. Dans les deux groupes, 83% des patients étaient à un stade métastatique.

Le carcinome épidermoïde était retrouvé dans environ un tiers des cas.

L'analyse « ITT » a porté sur 381 des 390 patients de l'étude.

Le temps jusqu'à échec du traitement (critère principal) a été de 3,22 mois dans le groupe NAVELBINE versus 4,11 mois dans le groupe docétaxel (p=0,2).

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur les critères secondaires suivants :

- le pourcentage de réponse globale (31,2% dans le groupe NAVELBINE versus 29,6% dans le groupe docétaxel) ;
- la médiane de survie sans progression (4,9 mois dans le groupe NAVELBINE versus 5,1 mois dans le groupe docétaxel) ;
- la médiane de survie globale (9,9 mois dans le groupe NAVELBINE versus 9,8 mois dans le groupe docétaxel) ;
- la qualité de vie.

⁵ défini comme le temps écoulé entre la randomisation et l'un des événements suivants : progression ou rechute tumorale, décès quelle qu'en soit la cause, instauration d'un autre traitement antitumoral

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues de l'étude de phase III comparative.

L'incidence des neutropénies grades 3-4 a été de 52,7% dans le groupe NAVELBINE et de 56,6% dans le groupe docétaxel. La neutropénie fébrile a été observée dans 8,9% des cas dans le groupe NAVELBINE et dans 4,2% des cas dans le groupe docétaxel.

La fréquence de l'anémie grades 3-4 a été de 13,9% dans le groupe NAVELBINE et de 3,7% dans le groupe docétaxel.

La fréquence des vomissements grade 3-4 a été de 9,4% dans le groupe NAVELBINE et de 5,8% dans le groupe docétaxel.

3.3. Conclusion

Le dossier d'extension d'indication de NAVELBINE capsule de la monochimiothérapie à la polychimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé repose sur trois études de phase II non comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE voie orale en association à un sel de platine (cisplatine ou carboplatine). Le pourcentage de réponse globale (critère principal) observé a été de 15 à 30% selon l'étude et la médiane de survie globale de 8,9 mois à 10 mois.

La commission souligne que ces résultats ont été observés dans des études (2 sur 3) où NAVELBINE a été utilisée à la fois par voie orale et par voie iv.

Dans l'étude de phase III randomisée dont l'objectif principal était d'établir la supériorité de NAVELBINE versus docétaxel, associées au cisplatine, les résultats d'efficacité ont été similaires entre les deux groupes avec notamment une médiane de survie globale de près de 10 mois dans chacun des groupes (9,9 mois dans le groupe NAVELBINE versus 9,8 mois dans le groupe docétaxel).

Les événements indésirables de grades 3 à 4 rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe NAVELBINE que dans le groupe docétaxel ont été une neutropénie fébrile (8,9% vs 4,2%), une anémie (13,9% vs 3,7%) et des vomissements (9,4% vs 5,8%).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital ;

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est important.

Disposer de nouveaux moyens thérapeutiques dans le traitement du cancer bronchique est un besoin de santé publique.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la forme capsule orale de NAVELBINE sur la morbi-mortalité par rapport à la forme IV. Par ailleurs, au vu des données disponibles, il n'est pas possible d'apprécier l'impact sur la qualité de vie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour NAVELBINE capsule par rapport à NAVELBINE IV.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La chirurgie est le traitement de choix pour les stades précoces du CBNPC. Cependant, dans une large proportion, les patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce ne représente qu'environ 25 à 30%.

Le traitement standard de première intention des patients à un stade avancé de la maladie consiste en une bithérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à gemcitabine ou vinorelbine ou docétaxel ou paclitaxel. Le pemetrexed est réservé à la forme histologique non épidermoïde.

Le taux de survie à 1 an rapporté avec ces traitements a été de 31% à 46% en fonction des études⁶. La bithérapie à base d'un sel de platine par rapport au cisplatine en monothérapie semble augmenter la survie globale et le temps jusqu'à échec du traitement d'environ 2 mois^{7 8}. Un traitement anti-angiogénique peut être associé à la chimiothérapie dans la forme non épidermoïde.

⁶ Suresh Ramalingam and Chandra P. Belani. Systemic Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Future Directions. *The Oncologist* 2008;13(suppl 1):5–13.

⁷ Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465

NAVELBINE voie orale représente une alternative à la forme intraveineuse principalement au jour 8 du protocole de traitement lors de son association à un sel de platine.

4.4. Population cible

La population cible de NAVELBINE est représentée par les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique (IIIB et IV) non à petites cellules, et qui relèvent d'une chimiothérapie de 1ère ligne.

Les informations utilisées pour la calculer sont les suivantes :

La dernière estimation de l'incidence du cancer du poumon en France a été réalisée en 2005 par l'Institut National de Veille Sanitaire et le réseau Francim, relevant 30 650 nouveaux cas par an (InVS, 2008).

Parmi eux, entre 80 et 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000) (Blanchon, 2002), soit 25 440 nouveaux cas par an.

Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :

- 65% (16 536 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
- 35% (8 904 patients) les patients atteints d'un cancer de stade avancé localisé, éligibles à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (3 560 patients) et seront éligibles à un traitement systémique ;

Ainsi, environ 20 000 patients par an sont potentiellement éligibles à un traitement de 1ère ligne pour un cancer bronchique de stade localement avancé ou métastatique.

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%

8 Sandler A. B, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, Issue 1 (January), 2000: 122