

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

**NAFOLINE 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion**

**Flacon de 4 ml (B/1)**

**Flacon de 7 ml (B/1)**

**Laboratoire ISOTEC**

acide folinique

Liste I

Date de l'AMM : 18 avril 2002 – Rectificatif : 13 janvier 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

acide folinique sous forme de folinate disodique

### 1.2. Originalité

L'acide folinique (sous forme de folinate disodique) est stable sur le plan physico-chimique après mélange au fluorouracile pendant 72 heures. Cette stabilité permet dans l'indication augmentation de la toxicité du fluorouracile au cours du traitement palliatif des cancers colorectaux une administration concomitante. (le folinate de calcium est habituellement administré en perfusion de 2 heures avant la perfusion du fluorouracile).

### 1.3. Indications

- Augmentation de la cytotoxicité du fluorouracile.

Le folinate disodique potentialise l'action du fluorouracile utilisé dans les traitements palliatifs des carcinomes colorectaux.

- Prévention de la toxicité induite par le méthotrexate.

Le folinate disodique est utilisé pour diminuer la toxicité et contrer l'action des antagonistes de l'acide folique, tels que le méthotrexate. Cette procédure est connue sous le nom de sauvetage folinique.

### 1.4. Posologie

Cf RCP

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2003

|         |   |                                                         |
|---------|---|---------------------------------------------------------|
| V       | : | Divers                                                  |
| V03     | : | Tous autres médicaments                                 |
| V03A    | : | Tous autres médicaments                                 |
| V03AF   | : | Médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique |
| V03AF03 | : | folinate de sodium                                      |

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

### **2.2.1 Médicaments de comparaison administrés par voie injectable**

Folinate de calcium (forme racémique de l'acide folinique) :

FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM (100 mg, 200 mg, 350mg) lyophilisat pour usage parentéral

FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT (100 mg, 200 mg, 350 mg) poudre pour solution injectable

Lévofolinate de calcium (forme lévogyre de l'acide folinique) :

(ELVORINE (50 mg, 100 mg, 175 mg) lyophilisat pour usage parentéral

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Néant

## **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

### **3.1. Efficacité**

Deux études ont été fournies :

- Une étude de bioéquivalence entre le folinate disodique et le folinate de calcium a été effectuée.

Une étude de phase II qui a évalué l'efficacité de l'administration simultanée du folinate disodique (S-FA) et du fluorouracile (5FU) dans la même pompe, en traitement de première ligne chez 51 patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Le traitement (5 FU 2600 mg/m<sup>2</sup> + S-FA 500 mg/ m<sup>2</sup>) a été administré par perfusion continue de 24 h toutes les semaines pendant 8 semaines (1 cycle).

Les critères principaux de jugement étaient le taux de réponse, l'intervalle de temps pour la progression et la tolérance. Les critères secondaires ont été la durée de la réponse et la survie.

Résultats :

Après un suivi médian de 20 mois, le taux de réponse objective (complète et partielle) a été de 37% (19 patients) et une stabilité des lésions a été observée chez 21% (11 patients dont 6 n'ont pas complété le 1<sup>er</sup> cycle). L'intervalle médian de temps pour la progression a été de 8,5 mois. La moyenne de survie a été de 16,5 mois.

Sur la base de comparaisons historiques, ces résultats ne sont pas différents de ceux obtenus avec le folinate de calcium administré en perfusion de 2 heures avant la perfusion du fluorouracile dans le traitement palliatif du cancer colorectal.

### 3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables propres au folinate disodique sont rares, mais des fièvres occasionnelles ont été rapportées suite à une administration parentérale. Des cas isolés de réactions d'hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques et urticaire peuvent survenir. A fortes doses des troubles digestifs ont été observés.

Lors de l'étude, ont été rapportés essentiellement des effets qui peuvent être liés au fluorouracile : diarrhée, nausées, vomissements, syndrome main-pied, stomatite.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### - Augmentation de la cytotoxicité du fluorouracile

Le folinate disodique potentialise l'action du fluorouracile utilisé dans les traitements palliatifs des carcinomes colorectaux.

Les affections concernées engagent le pronostic vital ;

Ces spécialités sont utilisées en association avec le 5-fluorouracile dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important ;

En association au 5-fluorouracile, il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans le cas de cancer colorectal métastatique non opérable ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le niveau de service médical rendu par NAFOLINE 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion est important.

#### - Prévention de la toxicité induite par le méthotrexate

Les affections concernées engagent le pronostic vital ;

Ces spécialités sont utilisées dans le cadre d'un traitement à visée préventive ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important ;

Il s'agit d'un traitement de première intention qui vise à diminuer la toxicité induite par le méthotrexate ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le niveau de service médical rendu par NAFOLINE 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu (de niveau V) par rapport aux autres formes d'acide folinique.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Dans les stades avancés d'un cancer colorectal et quand une chimiothérapie cytotoxique est envisagée, l'association (5-fluorouracile – acide folinique) représente un traitement de 1ère ligne.

L'acide folinique est utilisé par ailleurs comme antidote dans le cadre d'un traitement par méthotrexate à forte dose dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), l'ostéosarcome et les lymphomes malins non hodgkinien (LMNH).

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

En France, l'incidence du cancer colorectal en 2000<sup>1</sup> été estimée à 36 257 cas. Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas soit environ 15 000 à 22 000 cas par an.

L'incidence de la LAL est estimée à 1,5 cas par an pour 100 000 habitants soit près de 900 cas par an.

En 2000<sup>1</sup>, l'incidence des LMNH représente près de 9 900 cas par an.

L'incidence des ostéosarcomes en 1999 a été estimée à 65 cas par an.

La population cible de NAFOLINE serait de l'ordre de 26 000 à 33 000.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et les posologies de l'AMM.

<sup>1</sup>Commission d'orientation sur le cancer