



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2005

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)

Liste I

Inscrit sur la liste collectivités depuis 27 juin 2001

Date de l'AMM : : 22 février 2001

Date du rectificatif d' AMM : 14 mars 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale dans l'indication cancer du cancer du poumon non à petites cellules

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

vinorelbine (ditartrate de)

1.2. Indications

La Navelbine orale est indiquée uniquement en monochimiothérapie dans le traitement du :

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

1.3. Posologie

NAVELBINE capsule molle doit être avalée avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

Navelbine capsule molle est indiquée uniquement en monochimiothérapie.

Le schéma d'administration recommandé est le suivant :

Trois premières administrations :

Dose de 60 mg/m² de surface corporelle, administrée une fois par semaine en une prise unique.

Administrations suivantes :

Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de Navelbine capsule molle à 80mg/m² une fois par semaine en une prise unique, à l'exception du cas des patients dont le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm³ ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m².

Nombre de neutrophiles lors des 3 premières administrations à 60mg/m ² /semaine	Neutrophiles > 1000	Neutrophiles ≥ 500 et < 1000 (1 épisode)	Neutrophiles ≥ 500 et < 1000 (2 épisodes)	Neutrophiles < 500
Dose recommandée à partir de la 4 ^{ème} administration	80	80	60	60

Pour toute administration prévue à la dose de 80mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/ mm³, il convient de retarder l'administration jusqu'à la normalisation de ce paramètre et de réduire la dose de 80 à 60 mg/m² par semaine.

Nombre de neutrophiles AU DELA DE LA 4 ^{ème} ADMINISTRATION A 80mg/m ² /semaine	Neutrophiles > 1000	Neutrophiles ≥ 500 et < 1000 (1 épisode)	Neutrophiles ≥ 500 et < 1000 (2 épisodes)	Neutrophiles < 500
Dose recommandée lors de l'administration suivante	80		60	

Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80mg/m² par semaine si le nombre de neutrophiles n'est pas inférieur à 500/mm³ ou plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³

au cours des trois dernières administrations réalisées à 60 mg/m², en accord avec le mode d'administration décrit plus haut.

Si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ et/ou si le nombre de plaquettes est compris entre 75 000 et 100 000/ mm³, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade, (cf. rubrique 4.4).

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).

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
SC (m2)	dose (mg)	dose (mg)
0,95 à 1,0	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).

La vinorelbine orale administrée aux doses de 60 et de 80 mg/m² se traduit par une exposition sanguine comparable à celle résultant respectivement par des doses de 25 et de 30 mg/m² de la forme intraveineuse.

En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose.

L'expérience clinique n'a révélé aucune différence pertinente des réponses au traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une sensibilité plus grande de certaines personnes plus âgées ne peut être exclue.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

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 [1 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg], poudre pour solution injectable
- vinblastine (VELBE 10 mg, poudre pour solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- cisplatine (CISPLATYL)
- gemcitabine (GEMZAR)
- étoposide (VEPESIDE SANDOZ)
- doxorubicine (ADRIBLASTINE – DOXORUBICINE ASTA - DOXORUBICINE DAKOTA Pharm - DOXORUBICINE TEVA)
- ifosfamide (HOLOXAN)
- docétaxel (TAXOTERE)
- paclitaxel (TAXOL)
- vindesine (ELSIDINE)
- cyclophosphamide (ENDOXAN)
- pemetrexed (ALIMTA).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier a comporté une étude de comparaison entre la forme orale et la forme injectable réalisée dans le cancer du poumon

3.1. Efficacité

Une étude (97 CA 205) de phase II, randomisée (2 :1) ouverte ayant comparé NAVELBINE voie orale (60 mg/m²/semaine 3 fois par semaine puis 80 mg/m²/semaine) versus NAVELBINE voie IV (30 mg/m²/semaine) chez 115 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules au stade avancé non prétraités par chimiothérapie.

Critère principal : taux de réponse globale¹

Résultats :

115 patients inclus : 77 dans le groupe NAVELBINE forme orale et 38 dans le groupe forme intraveineuse.

Le taux de réponse globale a été de 11,7% dans le groupe traité par la forme orale contre 10,5% dans le groupe traité par la forme intraveineuse.

La médiane de survie sans progression a été de 3,2 mois sous NAVELBINE voie orale et de 2,1 mois sous NAVELBINE voie veineuse.

La médiane de survie a été de 9,3 mois dans le groupe traité par la forme orale et de 7,9 mois dans le groupe traité par la forme intraveineuse.

Conclusion :

L'efficacité de NAVELBINE par voie orale a été comparable à celle de NAVELBINE voie IV. (médiane de survie sans progression et taux de réponse comparables).

Le profil de tolérance a été légèrement différent entre les deux voies d'administration de la NAVELBINE : toxicité hématologique plus fréquente avec la forme injectable, toxicité gastro-intestinale plus élevée avec la forme orale.

¹ somme des réponses complètes et partielles

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du poumon 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 première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NAVELBINE comprimé conserve l'apport thérapeutique important accordé par la Commission le 9 mai 2001, 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

La spécialité NAVELBINE par voie injectable associée au cisplatine est l'un des traitements utilisés en première intention dans le cancer du poumon non à petites cellules. Cependant, aucune étude ne permet à l'heure actuelle de recommander l'utilisation de NAVELBINE orale dans un protocole de traitement combiné.

La toxicité digestive est supérieure avec la forme orale : l'administration de NAVELBINE capsule molle ne doit pas être proposée aux patients en mauvais état général.

4.4. Population cible

En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été de 27743 en France (rapport de la Commission d'orientation sur la cancer 2003).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 80% à 85% des cas soit 22 194 à 23 582 patients.

Le stade métastatique représenté environ la moitié ^{2 3}des cas au diagnostic.

En conséquence, la population cible de NAVELBINE capsule dans indication serait de 11 000 à 12 000 cas par an.

² Etude KBP- 2000 Rev Mal Respir, 2002, 19, 727-734

³ Revisions in the international system staging for lung cancer

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%