



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

Date de l'AMM : : 22 février 2001

Date du rectificatif d' AMM : 14 mars 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication cancer du sein métastatique.

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 (m ²)	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.

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

Anthracyclines :

- doxorubicine (ADRIBLASTINE) et les spécialités à base de doxorubicine
- épirubicine (FARMORUBICINE)

Autres agents intercalants :

- mitoxantrone (NOVANTRONE)

Alkylants :

- cyclophosphamide (ENDOXAN ASTA)
- mitomycine C (AMETYCINE)
- ifosfamide (HOLOXAN)

Antimétabolites :

- fluorouracile (FLUORO-URACILE ICN) et les spécialités à base de fluorouracile
- méthotrexate (LEDERTREXATE) et les spécialités à base de méthotrexate

Taxanes :

- paclitaxel (TAXOL)
- docétaxel (TAXOTERE)

Dérivés de podophyllotoxine :

- étoposide (VEPESIDE SANDOZ)

Hormonothérapie utilisée dans le cadre du traitement du sein métastatique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier a comporté :

- un rappel des données de la comparaison entre la forme orale et la forme injectable réalisée dans le cancer du poumon
- deux études non comparatives dans le cancer du sein métastatique.

3.1. Efficacité

A/ Rappel des données de la comparaison entre la forme orale et la forme intraveineuse de NAVELBINE dans le cancer du poumon (cf Avis de la Commission du 9 mai 2001) :

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 voie orale et 38 dans le groupe voie intraveineuse.

Le taux de réponse globale a été de 11,7% dans le groupe traité par voie orale contre 10,5% dans le groupe traité par voie 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 voie orale et de 7,9 mois dans le groupe traité par la voie 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.

BI Indication cancer du sein métastatique

Le dossier a comporté 2 études de phase II non comparatives (étude FREYER et étude AMADORI)

L'objectif des 2 études était l'évaluation clinique de NAVELBINE en monothérapie en première ligne de chimiothérapie, à la posologie hebdomadaire de 60 mg/m² pour les 3 premières administrations puis de 80 mg/m² pendant les semaines suivantes (à la condition qu'il n'y ait pas eu de neutropénie grade IV ou pas plus d'une neutropénie grade III)

¹ somme des réponses complètes et partielles

Etude FREYER

Etude de phase II non comparative ayant évalué la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance chez 64 patientes atteints d'un cancer du sein métastatique nouvellement diagnostiqué.

Les patientes ont été évaluées en fonction des traitements antérieurs reçus : hormonothérapie adjuvante, chimiothérapie adjuvante, pas de traitement adjuvant.

Critère principal : taux de réponse globale

Critères secondaires : durée médiane de réponse, durée médiane de survie sans progression, survie globale, qualité de vie, tolérance

Résultats :

L'âge médian était de 63 ans.

52 des 64 patients étaient au stade métastatique.

La durée de l'étude a été de 8 à 12 semaines.

Critère principal :

Le taux de réponse globale a été de 29,7% en ITT (et de 31% chez 58 patientes évaluable). L'analyse en sous-groupe des patientes pré-traitées par hormonothérapie a montré un taux de réponse de 69,2% (n=13). Dans le sous groupe des patientes pré-traitées par chimiothérapie, le taux de réponse a été de 31,2% (n=16).

Critères secondaires :

La durée médiane de réponse a été de 39,2 semaines.

La durée médiane de survie sans progression a été de 4,2 mois.

La survie globale a été de 23,9 mois.

Il n'a pas été observé de différence sur la qualité de vie (évaluée à 8 et 16 semaines) entre avant et après le traitement.

Etude AMADORI

Etude de phase II non comparative ayant évalué la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance chez 72 patientes atteints d'un cancer du sein métastatique nouvellement diagnostiqué.

Les patientes ont été évaluées suivant les traitements antérieurs reçus : hormonothérapie adjuvante, chimiothérapie adjuvante, pas de traitement adjuvant.

Critère principal : taux de réponse globale

Critères secondaires : durée médiane de réponse, durée médiane de survie sans progression, survie globale, qualité de vie, tolérance

Résultats :

L'étude a inclus 72 patientes dont 63 ont été évaluées ; l'âge médian était de 63,4 ans.

La durée de l'étude a été de 8 à 12 semaines.

Critère principal :

Le taux de réponse globale a été de 23,6% en ITT (et de 27% chez les 63 patientes évaluable).

L'analyse en sous-groupe des patientes pré-traitées par hormonothérapie a montré un taux de réponse de 31,3% (n=16). Dans le sous groupe des patientes pré-traitées par chimiothérapie, le taux de réponse a été 33,3% (n=27).

Critères secondaires :

La durée médiane de réponse a été de 6,7 mois.

La durée médiane de survie sans progression a été de 4,6 mois.

La survie globale a été de 20,7 mois.

Il n' a pas été observée de différence sur la qualité de vie (évaluée à 8 et 16 semaines) entre avant et après le traitement.

3.2. Effets indésirables

Le principal effet indésirable observé a été une neutropénie de grade 3-4 chez 18,8% des patients de l'étude FREYER et 30,6% des patients de l'étude AMADORI.

Les autres effets indésirables observés ont été :

- nausées de grade 3-4 : 3,1% dans l'étude FREYER et 13,9% dans l'étude AMADORI
- vomissements de grade 3-4 : 4,7% dans l'étude FREYER et 9,7% dans l'étude AMADORI
- diarrhée de grade 3-4 : 4,7% dans l'étude FREYER et 8,3% dans l'étude AMADORI
- constipation d'origine neurologique : 15,6% dans l'étude FREYER et 9,7% dans l'étude AMADORI
- troubles neuromoteurs (de tous grades) : 25% dans l'étude FREYER.

Selon le RCP, trois premières doses de 60 mg/m² de surface corporelle de NAVELBINE sont administrées une fois par semaine en une prise unique. Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de NAVELBINE 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.

Les taux de neutropénie grade 3-4 rapportées ont été de 7,8% pour les doses de 60mg/m² et de 41,4% pour les doses de 80mg/m² dans l'étude FREYER ; et de 15,3% pour les doses de 60mg/m² et de 47,4% pour les doses de 80mg/m² dans l'étude AMADORI.

3.3. Conclusion

Dans deux études non comparatives de phase II, ayant inclus un total de 136 patientes atteintes d'un cancer de sein métastatique nouvellement diagnostiqué, le taux de réponse globale (critère principal) observé sous NAVELBINE voie orale a été de 26,5%.

La médiane de survie sans progression a été de 4,2 mois à 4,6 mois selon l'étude et la survie globale de 20,7 mois à 23,9 mois.

Les données de la littérature concernant la forme intraveineuse de NAVELBINE dans le cancer du sein ont montré un taux de réponse global de l'ordre de 40%^{2 3}.

² P Fumoleau, FM Delgado, T Delozier, A Monnier, MA Gil Delgado, P Kerbrat, E Garcia-Giralt, R Keiling, M Namer and MT Closon. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. Journal of Clinical Oncology, 1993 ; Vol 11, 1245-1252

³ A Romero, MG Rabinovich, CT Vallejo, JE Perez, R Rodriguez, MA Cuevas, M Machiavelli, JA Lacava, M Langhi and L Romero Acuna. Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Grupo Oncologico Cooperativo del Sur, Bahia Blanca, Republica Argentina. Journal of Clinical Oncology, 1994 ; Vol 12, 336-341

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital ;

Il s'agit d'un traitement à visée curative ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le cancer du sein métastatique représente un fardeau important en termes de santé publique.

Le besoin thérapeutique correspondant à cette indication est insuffisamment couvert.

Au vu des données des études cliniques déposées, de phase de II et non comparatives, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de la forme orale de NAVELBINE par rapport à la forme injectable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité NAVELBINE 20 ou 30 mg, capsule molle.

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

Dans l'indication cancer du sein métastatique, compte tenu d'une efficacité moindre par rapport à la voie intraveineuse, NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie.

De manière générale, des associations de chimiothérapie ont montré une plus grande efficacité que les monothérapies. Les associations conventionnelles de type FAC ont des taux de réponse globale rapportés compris entre 43 % et 82 % avec une moyenne de l'ordre de 60%⁴. Avec des taux de réponse globale compris entre 43 % et 54 %, la doxorubicine a été considérée comme le cytotoxique de référence dans le traitement des cancers avancés du sein. Avec un mécanisme d'action différent de ceux des autres classes de médicaments actifs dans la même indication, la doxorubicine est entrée dans de nombreuses associations⁵.

L'induction de la réponse initiale doit être rapidement obtenue, de la meilleure qualité possible, au prix d'une toxicité aiguë acceptable si elle est rapidement contrôlée et réparée.

⁴ Extra JM, Espié M, Mignot L, Marty M. Pharmacologie des agents cytotoxiques utilisés dans le traitement des adénocarcinomes mammaires. In : Brémond A. Cancer du sein : 20 ans de progrès. Meudon Public Méd Internationales 1994 ; 545-67

⁵ Trantum BL, McDonald B, Thigpen T, Vaughn G, Wilson H, Maloney T, et al. Adriamycin combinations in advanced breast cancer. Cancer 1982 ; 49 : 835-941

Les combinaisons incluant la doxorubicine peuvent donc être exploitées dans ce contexte. Avec des taux de réponse globale compris entre 75 % et 80 %, les associations doxorubicine et docetaxel ou paclitaxel pourraient être retenues.

La forme orale présente l'avantage de sa commodité d'administration mais la forme intraveineuse est d'un maniement plutôt aisé, et s'administre en perfusion brève éventuellement à domicile. Le gain procuré par la forme orale est donc limité. Par ailleurs, l'apport thérapeutique au regard des données de comparaison indirecte est plus faible qu'avec la forme intraveineuse.

4.4. Population cible

En 2000⁶, l'incidence du cancer du sein en France a été estimée à environ 42 000 cas.

L'estimation de la population cible est faite à partir des données suivantes :

- le stade métastatique d'emblée représente 5%⁷ à 15%⁸ des cas
- le stade métastatique après évolution locale représente 28%⁹ des cas
- 85%¹⁰ des patientes sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie

Sur la base de ces données, le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée est estimé à 5 300 patientes. Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade localisé évoluant vers le stade métastatique est estimé à 10 000 patientes. Au total, 15 300 patientes sont à un stade métastatique.

La population cible de NAVELBINE capsule molle dans l'indication de l'AMM est estimée à 15 300 patientes par an. Compte tenu de la place limitée du produit dans la stratégie thérapeutique, la population cible est vraisemblablement restreinte dans cette extension d'indication.

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 l'extension d'indication.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁶ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

⁷ FRANCIM

⁸ Enquête FLNCC

⁹ Enquête Louis Harris 2003

¹⁰ Enquête Louis Harris 2003