



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 sein métastatique ».

Note : Le libellé initial de NAVELBINE dans le cancer du sein métastatique 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/m<sup>2</sup> correspond à une dose IV de 30 mg/m<sup>2</sup> et qu'une dose per os de 60 mg/m<sup>2</sup> correspond à une dose IV de 25 mg/m<sup>2</sup>.

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 <sup>2</sup> )	60 mg/m <sup>2</sup> dose (mg)	80 mg/m <sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>, la dose totale ne doit jamais dépasser 120 mg par semaine (posologie à 60 mg/ m<sup>2</sup>) ou 160 mg par semaine (posologie à 80 mg/ m<sup>2</sup>). »

## 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
- ELDISINE (vindésine)
- VELBE (vinblastine)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Anthracyclines :

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

Autres agents intercalants :

- NOVANTRONE (mitoxantrone)

Alkylants :

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

Antimétabolites :

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

Analogues de la pyrimidine :

- GEMZAR (gemcitabine)

Taxanes :

- TAXOL (paclitaxel)
- TAXOTERE (docétaxel)

Dérivés de podophyllotoxine :

- VEPESIDE SANDOZ (étoposide)

Anticorps monoclonaux:

HERCEPTIN (trastuzumab) uniquement dans les tumeurs HER2 positif.  
AVASTIN (bevacizumab)

Hormonothérapie utilisée dans le cadre du traitement du cancer du sein métastatique.

### 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 sein métastatique, repose sur quatre études non comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE voie orale en association à l'épirubicine (étude CA 205 B0), au docétaxel (étude CA 101 B0), au paclitaxel (étude CA 102 B0) et à la capécitabine (étude CA 103 B0).

#### 3.1. Efficacité

##### **Etude CA 205 B0**

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE (en alternant voie IV et voie orale) en association à l'épirubicine chez 49 patientes ayant un cancer du sein métastatique 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 /m<sup>2</sup> suivie de l'épirubicine 90 mg/m<sup>2</sup>
- jour 8 : NAVELBINE orale 60 mg/m<sup>2</sup>

Résultats :

L'âge médian était de 54,9 ans.

Le pourcentage de réponse globale<sup>1</sup> a été de 51%, composé principalement de réponses partielles (46,9%). La durée médiane de réponse a été de 8,5 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 8,4 mois et la médiane de survie globale de 14,5 mois.

##### **Etude CA 101 B0**

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE en association au docétaxel chez 49 patientes ayant un cancer du sein métastatique 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 20 mg/m<sup>2</sup> et docétaxel 60 mg/m<sup>2</sup>
- jour 15 NAVELBINE orale 60 mg / m<sup>2</sup>

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 53,8 ans.

Le pourcentage de réponse globale a été de 48,9% composé principalement de réponses partielles (46,9%). La durée médiane de réponse a été 9,4 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 5,5 mois et la médiane de survie globale a été de 33,2 mois.

---

<sup>1</sup> Incluant la réponse complète (disparition de la tumeur) et la réponse partielle (réduction de la taille tumorale de plus de 50%)

### **Etude CA102 B0**

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE en association au paclitaxel chez 48 patientes ayant un cancer du sein métastatique 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) :

- NAVELBINE orale 80 mg/m<sup>2</sup> (jour 1 et jour 15)
- paclitaxel 110 mg/m<sup>2</sup> (jour 1)

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 51,9 ans.

Le pourcentage de réponse globale a été de 33,3% composé uniquement de réponses partielles. La durée de la réponse n'a pas été calculée.

La médiane de survie sans progression a été de 5 mois et la médiane de survie globale a été de 28 mois.

### **Etude CA 103 B0**

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Navelbine en association à la capécitabine chez 52 patientes ayant un cancer du sein métastatique 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) :

- NAVELBINE orale 60 mg/m<sup>2</sup> (jours 1, 8 et 15)
- capécitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> (du jour 1 au jour 14)

Résultats :

L'âge médian était de 59,9 ans.

Le pourcentage de réponse globale a été de 44,2%, composé principalement de réponses partielles (40,4%). La durée de la réponse n'a pas été calculée.

La médiane de survie sans progression a été de 8,4 mois et la médiane de survie globale a été de 25,8 mois.

### **3.2. Effets indésirables**

Les principaux événements indésirables observés lors des quatre études de phase II ont été une neutropénie de grades 3 - 4 chez plus de la moitié des cas (de 46,2% à 77,1%) avec une incidence de neutropénie fébrile faible (de 1,9% à 8,2%) et une diarrhée (de 14,3% à 67,3%) avec une incidence des grades 3 - 4 faible moins de 7% (1,9% à 6,3%).

### **3.3. Conclusion**

Le dossier d'extension d'indication de NAVELBINE, forme orale, de la monochimiothérapie à la polychimiothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique repose sur quatre études de phase II, non comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NAVELBINE voie orale en association à l'épirubicine (étude CA 205 B0), au docétaxel (étude CA 101 B0), au paclitaxel (étude CA 102 B0) et à la capécitabine (étude CA 103 B0).

Le pourcentage de réponse globale (critère principal) observé a été de 33,3 % à 51%.

La commission souligne que ces résultats ont été observés dans des études (2 sur 4) où NAVELBINE a été utilisée à la fois par voie orale et par voie iv.

Les principaux événements indésirables observés lors des quatre études de phase II ont été une neutropénie de grades 3 - 4 et une diarrhée, apparues dans environ la moitié des cas.

L'absence de comparaison aux associations utilisées en première ligne de traitement du cancer du sein ne permet pas une appréciation précise de la quantité d'effet de cette thérapeutique.

## 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 ;  
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 du sein est majeur. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est important

Disposer de nouveaux moyens thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein métastatique 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 par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

NAVELBINE capsule molle n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer du sein métastatique (ASMR V).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique (< 6 mois, entre 6 mois et 1 an, > 1 an),
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2,
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale),
- de l'état général de la patiente,
- du type de traitement adjuvant.

1/ En l'absence de facteurs de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est l'hormonothérapie.

2/ En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est la chimiothérapie. Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

- la tumeur est HER2 positive : le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne recommandé est le trastuzumab, en association au paclitaxel ou au docétaxel.

- la tumeur est HER2 négative : on utilise des polychimiothérapies à base d'anthracyclines et de taxanes. Si la patiente a déjà été préalablement traitée par des anthracyclines, on associe alors un taxane à la capécitabine ou bévacizumab au paclitaxel. En cas d'échec, la vinorelbine (seule ou associée aux spécialités à base de fluorouracile) ou la gemcitabine sont alors utilisées.

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

En 2005<sup>2</sup>, l'incidence du cancer du sein en France a été estimée à environ 49 800 cas.

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

- le stade métastatique d'emblée représente 5%<sup>3</sup> à 15%<sup>4</sup> des cas soit 2 490 à 7 470

- le stade métastatique après évolution locale représente 28%<sup>5</sup> des cas soit 13944

- 85%<sup>6</sup> 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 et pouvant être traitées par chimiothérapie est estimé à 14 000 à 18 000 patientes par an.

#### **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%

---

<sup>2</sup> Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008. INVS/Hôpitaux de Lyon/Francim/INCA

<sup>3</sup> Francim

<sup>4</sup> Enquête FLNCC

<sup>5</sup> Enquête Louis Harris 2003

<sup>6</sup> Enquête Louis Harris 2003