



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 mars 2006

ELVORINE 25 mg/2,5 ml, solution injectable
1 flacon en verre brun de 2,5 ml : 348 988-1

ELVORINE 50 mg/5 ml, solution injectable
1 flacon en verre brun de 5 ml : 348 989-8

ELVORINE 100 mg/10 ml, solution injectable
1 flacon en verre brun de 10 ml : 348 990-6

ELVORINE 175 mg/17,5 ml, solution injectable
1 flacon en verre brun de 17,5 ml : 348 991-2

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

lévofolinate de calcium

Date de l'AMM : 09 juillet 1997

Rectificatif d'AMM : 1^{er} avril 2005 (25 mg, 100 mg et 175 mg) - extension d'indication
06 avril 2005 (50 mg) - extension d'indication

Motif de la demande : - Inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière)
-Modification des conditions d'inscription aux Collectivités (extension d'indication)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lévofolinate de calcium

1.2. Indications

Le lévofolinate de calcium est indiqué :

- en association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique.
- pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez l'adulte et l'enfant. En thérapie cytotoxique, cette procédure est communément appelée "sauvetage folinique".

1.3. Posologie

Pour administration intraveineuse et intramusculaire uniquement

En cas d'administration intraveineuse, pas plus de 80mg de lévofolinate de calcium par minute ne doivent être injectés, en raison de la quantité de calcium contenue dans la solution.

Pour les perfusions intraveineuses le lévofolinate de calcium peut être dilué avant utilisation dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou dans une solution de glucose à 5%. Voir aussi rubriques 6.3 et 6.5

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique :

L'administration de lévofolinate de calcium doit être faite avant celle du 5-fluorouracile et par voie veineuse exclusivement.

Différents schémas et posologies sont utilisés, sans qu'aucune posologie n'ait été démontrée comme étant optimale.

Les schémas thérapeutiques suivants ont été utilisés chez les adultes et les personnes âgées dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastasé et sont donnés comme exemples. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant.

Schéma bi-mensuel : lévofolinate de calcium à 100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures, suivi d'une injection en bolus de 5-fluorouracile à 400 mg/m² et d'une perfusion de 5-fluorouracile (600 mg/m²) de 22 heures, sur 2 jours consécutifs, toutes les 2 semaines aux jours 1 et 2.

Schéma hebdomadaire : lévofolinate de calcium à 10 mg/m² par injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m² en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures plus 500 mg/m² de 5-fluorouracile par injection intraveineuse en bolus, au milieu ou à la fin de la perfusion de lévofolinate de calcium.

Schéma mensuel : lévofolinate de calcium à 10 mg/m² par injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m² en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures suivi immédiatement par une injection intraveineuse en bolus de 425 ou 370 mg/m² de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

Pour le traitement associé avec le 5-fluorouracile, des modifications de la posologie du 5-fluorouracile et des intervalles sans traitement peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la condition du patient, de la réponse clinique et de la dose limite de toxicité comme mentionné dans l'information produit du 5-fluorouracile. Une réduction de la posologie du lévofolinate de calcium n'est pas requise.

Le nombre de cycles répétés à administrer sera déterminé par le clinicien.

Prévention de la toxicité du méthotrexate (sauvetage folinique) :

Puisque le schéma posologique du sauvetage folinique dépend fortement de la posologie et de la méthode d'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte, le protocole du méthotrexate guidera le schéma posologique du sauvetage folinique. Par conséquent, pour la posologie et la méthode d'administration du lévofolinate de calcium, il est préférable de se reporter au protocole appliqué lors de l'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte.

Les lignes directrices suivantes peuvent servir d'exemple de schémas utilisés chez les adultes, les personnes âgées et les enfants :

Le sauvetage folinique doit être réalisé par voie parentérale chez les patients ayant des syndromes de malabsorption ou d'autres désordres gastro-intestinaux quand l'absorption entérale n'est pas assurée. Des doses supérieures à 12,5-25mg doivent être administrées par voie parentérale car l'absorption entérale en lévofolinate de calcium est saturable.

Le sauvetage folinique est nécessaire quand le méthotrexate est administré à des doses excédant 500mg/m² de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100mg à 500mg/m² de surface corporelle.

La dose et la durée du traitement du sauvetage folinique dépendent principalement du type et du dosage de la thérapie au méthotrexate, de la survenue de symptômes de toxicité, et de la capacité individuelle d'excrétion du méthotrexate. En règle générale, la première dose de lévofolinate de calcium est de 7,5 mg (3-6mg/m²) à donner entre 12-24 heures (24 heures au plus tard) après le début de la perfusion de méthotrexate. La même dose est donnée toutes les 6 heures pendant une période de 72 heures. Après l'administration de plusieurs doses par voie parentérale, le traitement peut être réorienté vers l'utilisation de la forme orale.

En plus de l'administration de lévofolinate de calcium, des mesures visant à assurer l'excrétion rapide en méthotrexate (maintien d'un débit urinaire élevé et alcalinisation des urines) font partie intégrante du traitement du sauvetage folinique. La fonction rénale doit être évaluée quotidiennement par des mesures du taux de créatinine sérique.

Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré quarante huit heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 µmol/l, les doses en lévofolinate de calcium doivent être adaptées selon le tableau suivant :

Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration du méthotrexate	Lévofolinate de calcium additionnel à administrer toutes les 6 heures durant 48 heures ou jusqu'à des niveaux de méthotrexate inférieurs à 0,05 µmol/l :
≥ 0.5 µmol/l	7.5 mg/ m ²
≥ 1.0 µmol/l	50 mg/ m ²
≥ 2.0 µmol/l	100 mg/ m ²

Antidote des antagonistes de l'acide folique, trimétrexate, triméthoprime et pyriméthamine :

-Toxicité du triméthoprime :

après arrêt du triméthoprime, administration de 1,5 à 5 mg par jour de lévofolinate de calcium jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine.

-Toxicité de la pyriméthamine :

dans le cas de fortes doses de pyriméthamine ou d'un traitement prolongé à faibles doses, 2,5 à 25 mg/j de lévofolinate de calcium doivent être administrés simultanément, selon les résultats des numérations sanguines périphériques.

-Toxicité du trimétrexate :

Prévention : le lévofolinate de calcium doit être administré quotidiennement lors du traitement par le trimétrexate et pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate. Le lévofolinate de calcium peut être administré soit par voie intraveineuse à la dose de 10mg/m² pendant 5 à 10 minutes toutes les 6 heures pour une dose totale journalière de 40mg/m². Les doses journalières de lévofolinate de calcium doivent être ajustées selon la toxicité hématologique du trimétrexate.

Surdosage (survenue possible lors de l'administration de doses de trimétrexate supérieures à 90 mg/m² sans administration concomitante de lévofolinate de calcium) : après arrêt du trimétrexate, administration de 20mg/m² de lévofolinate de calcium par injection intraveineuse toutes les 6 heures pendant 3 jours.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

V : divers
V03 : tous autres médicaments
V03A : tous autres médicaments
V03AF : médicaments détoxifiants dans un traitement cytostatique
V03AF04 : Calcium lévofolinate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucune autre spécialité à base de lévofolinate de calcium n'a les mêmes indications qu' ELVORINE.

Dans l'indication en association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique
LEVOFOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM 10 mg/ml, 50 mg/5ml, 100 mg/10ml, 175 mg/17,5ml solution injectable (IV) *
FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM 100, 200 et 350 mg poudre pour solution injectable*
FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT 100, 200 et 350 mg poudre pour solution injectable*
NAFOLINE 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion**

*ces spécialités sont indiquées dans le traitement des cancers colorectaux en association avec le 5-fluorouracile et agréées aux collectivités uniquement.

**cette spécialité est indiquée dans l'augmentation de la cytotoxicité du fluorouracile. Le folinate disodique potentialise l'action du fluorouracile utilisé dans les traitements palliatifs des carcinomes colorectaux.

Dans l'indication « sauvetage folinique »

- LEDERFOLINE *(folinate de calcium) 5 mg, 15 mg, 25 mg comprimé et 50 mg, lyophilisat pour solution buvable
- FOLINORAL* 5 mg, 25 mg, gélule
- FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM* 5mg/2 ml, 25 mg/10 ml, solution injectable ; 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral
- LEVOFOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM* 25 mg, solution injectable
- 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
- NAFOLINE 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion*

*ces spécialités sont agréées aux collectivités uniquement.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La firme n'a versé aucune nouvelle donnée clinique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique

Les affections concernées notamment le cancer colorectal métastatique engagent le pronostic vital ;

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

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

Ces spécialités sont des traitements de première intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

« Sauvetage folinique »

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base d'acide folinique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique

L'indication principale de l'association 5FU-acide folinique est le cancer colorectal métastatique.

En effet, dans les stades avancés d'un cancer colorectal et quand une chimiothérapie cytotoxique est envisagée, l'association (5-fluorouracile – folinate de calcium) représente un traitement de 1^{ère} ligne en combinaison avec l'irinotecan et/ou l'oxaliplatine . Le protocole Folfox 6 (LV5FU2 simplifié plus oxaliplatine 100 mg/m²) suivi de Folfiri (LV5FU simplifié plus irinotecan) ou la séquence opposée ont donné des résultats équivalents.

Chimiothérapie adjuvante des cancers du côlon

Seuls les stades III (stades C selon la classification DUKES, 60% environ des non métastatiques) relèvent d'une chimiothérapie.

Le traitement adjuvant de référence du cancer colorectal est l'association FOLFOX (acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine).

Sauvetage folinique

L'utilisation thérapeutique de l'acide folinique n'est justifiée que dans des indications bien particulières : la prévention et la correction des accidents toxiques provoqués par le triméthoprime, la pyriméthamine et le méthotrexate.

Lors d'un traitement par triméthoprime au long cours dans le cadre de la prophylaxie à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée en dehors de circonstances particulières : carence avérée en folates, cirrhose avancée ou dénutrition profonde. En effet, le triméthoprime est un antifolinique faible. Une utilisation préventive systématique, en dehors de tout facteur

de risque, peut neutraliser l'effet thérapeutique. Ce risque est faible mais existe en pratique.

4.4. Population cible

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique

ELVORINE étant majoritairement prescrit dans le cancer colorectal, la population cible est définie par les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique relevant d'une chimiothérapie de première ligne et par les patients ayant un cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) et relevant d'un traitement adjuvant après résection complète de la tumeur initiale.

Ces populations peuvent être estimées sur la base des données suivantes :

- population cible dans le cancer colorectal métastatique
En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas¹.
Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas, soit un nombre incident de 18 000 cas par an.

- population cible en adjuvant du cancer colorectal
En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas².
En faisant l'hypothèse que :
 - parmi ces 36 000 patients, 2/3 avaient un cancer du côlon et 1/3 un cancer du rectum³, il y aurait 24 000 patients chaque année ayant un diagnostic de cancer du côlon.
 - parmi les patients opérés d'un cancer du côlon, de 30 à 40 % seraient diagnostiqués au stade III chaque année, soit 7 200 à 9 600⁴ patients.Dans la mesure où l'ensemble des patients opérés d'un cancer du côlon au stade III relèvent d'un traitement adjuvant, la population cible d'ELVORINE administré selon le protocole FOLFOX dans le cadre d'un traitement adjuvant à la résection d'un cancer du côlon au stade III est estimée aux environs de 7 200 à 9 600 patients/an.
Au total, la population cible d'ELVORINE dans le traitement du cancer colorectal (métastatique ou stade III) serait comprise entre 25 000 et 28 000 patients/an.

Sauvetage folinique

En l'absence de données la population cible d'ELVORINE dans cette indication ne peut être estimée.

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 les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

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

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

3 PMSI – Statistiques. <http://stats.atih.sante.fr/mco/statone.php>

4 Hamilton JM, Grem JL. Lower gastrointestinal cancer. In : Current Cancer Therapeutics, Third Edition. Philadelphia : Churchill Livingstone. Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM eds. 1998 : 156-160.