

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 septembre 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 4 juillet 2005 (JO du 14 juillet 2005)

FASLODEX 250 mg/5 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 363 490-0)

Laboratoire ASTRAZENECA

fulvestrant
Code ATC : L02BA03 (Anti-œstrogène)
Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 10 mars 2004, rectificatif du 15/03/2010
(changement de posologie)

Motifs de la demande :

- renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ;
- modification du schéma posologique.

Annexe : étude CONFIRM ayant validé la posologie de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale

Indication Thérapeutique : « FASLODEX est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène. »

Posologie : la nouvelle posologie recommandée de « 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale » remplace la précédente posologie de "250 mg une fois par mois" (cf annexe).

Données de prescriptions : cette spécialité est trop peu prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose (IMS-EPPM).

Tableau : Données de vente de FASLODEX en unité issues du GERS

	2005	2006	2007	2008	2009
Officine	4 518	21 101	24 457	25 960	29 328
Hôpital	4 438	399	574	734	1 214
Total	8 956	21 500	25 031	26 694	30 542

D'après une enquête rétrospective réalisée par le laboratoire¹ en 2007 en France chez 217 patientes ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible à un stade avancé et ayant été traitées par FASLODEX, la durée médiane de traitement par FASLODEX a été de 6 mois. Parmi ces 217 patientes, 10 avaient été traitées antérieurement par tamoxifène seul (4,6%), 75 par inhibiteur de l'aromatase seul (34,6%) et 120 par tamoxifène et inhibiteur de l'aromatase (55,3%).

En extrapolant les données de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) de l'Assurance Maladie à la population française, on estime à 5 448 IC_{95%} [3 781 - 7 116] le nombre de femmes ayant reçu au moins un remboursement de FASLODEX en 2009.

En appliquant la proportion de femmes traitées par tamoxifène seul avant FASLODEX observée dans l'enquête rétrospective (4,6%) au nombre estimé de femmes (5 448) ayant reçu au moins un remboursement de FASLODEX en 2009, 251 IC_{95%} [137 - 451] femmes auraient reçu une hormonothérapie uniquement par tamoxifène avant administration du fulvestrant conformément à l'indication validée par l'AMM de FASLODEX.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données :

- une méta-analyse² ayant inclus 4 études randomisées dont 2 ayant évalué fulvestrant vs anastrozole qui ont déjà été prises en compte dans le précédent avis de la CT³ (études 0020 et 0021). Les 2 autres études ont évalué :
 - o fulvestrant vs exemestane avec une posologie plus élevée que celle recommandée par l'AMM de fulvestrant (500 mg à J0, 250 mg à J14 et J28 puis tous les 28 jours) ;
 - o fulvestrant vs tamoxifène chez des patientes non prétraitées par hormonothérapie (indication en 1^{ère} ligne hors AMM).
- cinq études observationnelles : 3 registres prospectifs (autrichien⁴, belge⁵ et international⁶)

¹ Piedbois P., Thomas-Delecourt F. Etude pharmacoépidémiologique sur l'utilisation du fulvestrant en pratique clinique en France Bull Cancer 2009 ;96 :1-8

² Valachis A. et al. Fulvestrant in the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Crit Rev Oncol Hematol; 73(3):220-227; 2010.

³ FASLODEX, avis de la Commission de la Transparence du 13 octobre 2004

⁴ Bartsch et al. The Austrian fulvestrant registry: results from a prospective observation of fulvestrant in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Breast cancer research and treatment : vol. 115, n°2, pp. 373-380 ; 2009.

⁵ Neven P. et al. Fulvestrant (Faslodex) in advanced breast cancer: clinical experience from a Belgian cooperative study. Breast Cancer Res Treat 109(1):59-65 ;2008.

⁶ Steger GG. et al. Fulvestrant ("Faslodex"): clinical experience from the Compassionate Use Programme. Cancer Treat Rev:31 Suppl 2:S10-6; 2005.

et 2 études rétrospectives françaises^{7,1}.
Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁸. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par FASLODEX reste important dans l'indication de l'AMM.

Stratégie thérapeutique :

Depuis l'avis précédent de la Commission de la Transparence⁹, la stratégie thérapeutique du cancer du sein, en présence de récepteurs hormonaux positifs chez les patientes ménopausées, a été modifiée.

Alors que le traitement hormonal de première intention faisait appel :

- aux anti-œstrogènes : tamoxifène (NOLVADEX) ou torémifène (FARESTON), ou
- à un inhibiteur sélectif de l'aromatase indiqués en première intention : anastrozole (ARIMIDEX) ou létrozole (FEMARA) ;

selon les dernières recommandations^{10,11,12,13,14}, le traitement hormonal de 1^{ère} ligne repose principalement sur les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole).

Du fait d'une utilisation accrue des inhibiteurs de l'aromatase en 1^{ère} intention, la place de FASLODEX après échec des anti-œstrogènes est actuellement restreinte. L'hormonothérapie par FASLODEX reste une alternative de deuxième ligne chez les femmes ménopausées en cas de cancer du sein hormonosensible à un stade avancé.

Population cible :

La population cible de FASLODEX est représentée par les femmes ménopausées ayant un cancer du sein, possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, à un stade localement avancé ou métastasé, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou en cas de progression de la maladie sous traitement par un anti-œstrogène.

La Commission note que :

- la majorité des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs reçoivent des inhibiteurs de l'aromatase en première intention conformément à l'actualisation des recommandations^{10,11,12,13,14} sur la prise en charge thérapeutique du cancer du sein (le tamoxifène n'étant plus recommandé en première intention) ;
- FASLODEX est indiqué uniquement après échec d'un anti-œstrogène prescrit lors d'un traitement adjuvant ou au stade métastatique, ce qui correspond à un nombre très limité de patientes (comme l'indique les données de prescriptions décrites ci-dessus) ;

⁷ Gligorov, J. et al. Fulvestrant in pretreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer: analysis from the French multicentre compassionate use programme. Breast Cancer Research and Treatment, 106, S116. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium - December 13-16, 2007

⁸ Guide ALD n°30 - cancer du sein - HAS - INCA - Janvier 2010

⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 13 octobre 2004 relatif à FASLODEX

¹⁰ Burstein H, Prestrud A et al. American Society of Clinical Oncology Practice Guideline : Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer, Journal of Clinical Oncology 2010

¹¹ Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol: 20 Suppl 4:15-8; 2009

¹² Recommandations pour la pratique clinique : Saint-Paul-de-Vence 2007 « cancer du sein » ; 2007

¹³ NICE. Advanced breast cancer : diagnosis and treatment – guideline ; février 2009

¹⁴ National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2010)

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

- des données épidémiologiques précises ne sont pas disponibles notamment sur la prévalence du cancer du sein en France et sur l'estimation du nombre de femmes ménopausées en échec à un traitement par anti-œstrogènes en première intention.

Par conséquent, en l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'il n'est pas possible de calculer avec précision la population cible de FASLODEX dans l'indication de l'AMM (patientes ménopausées ayant un cancer du sein hormonodépendant, à un stade localement avancé ou métastasé et en échec à un anti-œstrogène).

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100 %

ANNEXE : Modification du schéma posologique (étude CONFIRM)

La nouvelle posologie recommandée de « **500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale** » remplace la précédente posologie de "250 mg une fois par mois".

Cette modification du schéma posologique est issue des résultats de l'étude CONFIRM qui avait été demandée par l'EMA dans le cadre d'un engagement post-AMM.

L'objectif de cette étude de phase III en double aveugle était de comparer l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg au fulvestrant 250 mg. Un total de 736 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé avec des récepteurs aux œstrogènes positifs en rechute ou progression sous hormonothérapie ont été randomisées pour recevoir le fulvestrant en I.M. à la dose de :

- 500 mg à J0, J14, J28 puis tous les 28 jours ;
- 250 mg à J0 puis tous les 28 jours (ancienne posologie de l'AMM).

Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à progression défini comme le délai entre la randomisation et la progression tumorale ou le décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugement secondaires ont été la survie globale, le pourcentage et la durée de la réponse objective (définie par les réponses complètes et partielles), le pourcentage et la durée de bénéfice clinique (défini par la proportion de patientes ayant une réponse objective ou une stabilisation ≥ 24 semaines).

L'âge médian des patientes était de 61 ans. La quasi-totalité des patientes avaient un cancer du sein au stade métastatique (98%). Environ la moitié des patientes avaient rechuté ou progressé sous anti-œstrogène (57,5%) et sous inhibiteur de l'aromatase (42,5%).

Efficacité

Le temps jusqu'à progression (critère principal) a été de 6,5 mois dans le groupe 500 mg versus 5,5 mois dans le groupe 250 mg, soit un gain absolu de un mois ($p=0,006$).

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes (500 mg vs 250 mg) sur les critères secondaires :

- médiane de survie globale (25,1 mois versus 22,8 mois) ;
- pourcentage de réponse objective (13,8% dont 1,7% de réponse complète versus 14,6% dont 0,4% de réponse complète) ;
- durée médiane de la réponse objective (19,4 mois versus 16,4 mois) ;
- pourcentage de bénéfice clinique (45,6% versus 39,6%) ;
- durée médiane de bénéfice clinique (16,6 mois versus 13,9 mois) ;

Tolérance

Les événements indésirables graves ont été rapportés chez 8% des patients du groupe 500 mg vs 6,7% du groupe 250 mg. Un événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement a été observé chez 2,2% des patients du groupe 500 mg vs 2,4% du groupe 250 mg.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été (500 mg vs 250 mg) : douleurs au point d'injection (11,6 % vs 9,1%), nausées (9,7% vs 13,6%), douleurs osseuses (9,4 % vs 7,5%).

Conclusion

L'administration de FASLODEX à la posologie de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale, a montré un allongement du temps jusqu'à progression d'un mois en valeur absolue par rapport à une posologie mensuelle de 250 mg (6,5 mois vs 5,5 mois) sans différence sur la survie globale. La tolérance a été similaire entre les deux schémas posologiques.