

AVIS DE LA COMMISSION

13 octobre 2004

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

Laboratoires ASTRAZENECA

fulvestrant

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 10 mars 2004

Motif de la demande :
inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fulvestrant

1.2. Originalité

Le fulvestrant est un nouvel anti-œstrogène. Il possède un effet antagoniste des récepteurs aux oestrogènes, sans activité agoniste partielle. Son action s'exerce par un mécanisme différent de celui du tamoxifène (NOLVADEX).

1.3. Indication

FASLODEX est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes 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.

1.4. Posologie

Femmes adultes (y compris les patientes âgées):

La dose recommandée est de 250 mg une fois par mois.

Enfants et adolescentes :

L'utilisation de FASLODEX n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescentes, la tolérance et l'efficacité n'ayant pas été démontrées dans ces tranches d'âge.

Patientes atteintes d'insuffisance rénale:

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). La tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique:

La prudence s'impose lors de l'utilisation du FASLODEX chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée. La tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration : par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02 : Thérapeutique endocrine
L02B : Antihormones et apparentés
L02BA : Anti-oestrogènes
L02BA03 : Fulvestrant.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison
Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le cadre du traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs, ce sont les médicaments qui inhibent la synthèse des estrogènes : aminoglutéthimide, inhibiteurs spécifiques de l'aromatase¹ :

- dans les formes localement avancées, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène,
- et
- dans les formes métastasées, en cas de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Quatre études sont fournies dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé:

- 2 études de phase II, non comparatives
- 2 études comparatives, l'une en ouvert et l'autre en double-aveugle.

3.1.1 Deux études de phase II, non comparatives : 0004 et O-15-22

Dans ces deux études ont été incluses des femmes ménopausées, ayant rechuté ou présentant une stabilisation de leur pathologie, sous ou après tamoxifène.

L'étude 0004 a porté sur 23 patientes, l'étude O-15-22 sur 30 patientes.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études a été la réponse tumorale objective (distinguant : réponse complète, partielle, progression et stabilité tumorale).

- Dans l'étude 0004, le taux de réponse complète a été de 0%, de réponse partielle estimée de 36,8%. A 6 mois, une rémission a été obtenue chez 58 % des patientes.
- Dans l'étude O-15-22, le taux de réponse objective a été de 23,3% ; la durée médiane de réponse et la durée médiane jusqu'à progression ont été de 253 jours.

¹ anastrozole : ARIMIDEX ; létrozole : FEMARA ; exemestane : AROMASINE ; formestane : LENTARON.

Dans les deux études, aucun événement fatal ou ayant nécessité l'arrêt du traitement n'a été enregistré.

3.1.2 Deux études comparatives : 0020 et 0021

Ces deux études ont comparé l'anastrozole, un inhibiteur spécifique de l'aromatase, au fulvestrant (FASLODEX) chez des femmes ménopausées présentant une progression de la maladie après un traitement par tamoxifène en situation adjuvante, ou métastasées . Une analyse combinée de ces deux études (prévue au protocole) a été réalisée et publiée².

3.1.2.1 Etude européenne 0020

OBJECTIF

Cette étude a comparé le fulvestrant (FASLODEX) à l'anastrozole (ARIMIDEX), en termes d'efficacité et d'effets indésirables, chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein hormonodépendant à un stade localement avancé ou métastaté.

METHODOLOGIE

Type d'étude : étude comparative, randomisée ouverte en groupes parallèles, multicentrique, visant à établir la supériorité du fulvestrant sur l'anastrozole en termes de délai jusqu'à progression.

Traitements

- Le fulvestrant (FASLODEX) a été administré à la posologie de 125 mg ou de 250 mg, une fois par mois, par voie intramusculaire.

Selon une analyse intermédiaire prévue au protocole, aucune réponse objective n'a été observée chez les 30 premières patientes traitées par FASLODEX 125 mg. Ce bras de l'étude a donc été interrompu. Les patientes de ce bras ont poursuivi l'étude à une dose de 250 mg.

- l'anastrozole (ARIMIDEX) a été administré à la posologie de 1 mg/j.

Critères d'inclusion

- Ont été incluses des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé hormonodépendant, une espérance de vie d'au moins 3 mois, avec une progression de la maladie après un traitement par une hormonothérapie de 1^{ère} intention en situation adjuvante ou métastaté.

En l'absence de récepteurs hormonaux positifs, ou lorsque leur présence n'était pas connue, les patientes devaient avoir présenté une réponse à une hormonothérapie antérieure.

Critères de non inclusion, dont :

- patientes ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de l'aromatase ou plus d'un traitement hormonal antérieur dans le cancer du sein.

² Robertson JFR, Osborne CK, Howell A et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer carcinoma in postmenopausal women. Cancer 2003 98 (2) : 229-238.

Critères de jugement d'efficacité

- Critère principal : délai jusqu'à progression.
- Critères secondaires :
 - taux de réponse tumorale objective ;
 - durée de la réponse ;
 - délai jusqu'à échec du traitement ;
 - délai jusqu'au décès ;
 - symptomatologie subjective.
 - qualité de vie (évaluée par l'échelle FACT-B) ;

Un suivi de la tolérance a été effectué.

L'évaluation de la réponse tumorale (taux de réponse complète, partielle, stabilisée ou progression tumorale) a été réalisée avant la mise en route du traitement puis tous les 3 mois jusqu'à progression.

RESULTATS

Description des patientes

- 451 patientes ont été incluses et randomisées. 222 ont reçu du fulvestrant et 229 de l'anastrozole.
- Le délai jusqu'à progression (critère principal de jugement) a été évalué chez 449 patientes, la tolérance chez 423 patientes.
- Les caractéristiques des patientes des deux bras de l'étude ont été comparables pour l'âge, le poids, le statut des récepteurs hormonaux, les traitements antérieurs, les sites de développement des métastases et l'étendue de la pathologie.
- La durée médiane de suivi des patientes a été de 14,4 mois (439 jours).
- L'âge moyen des femmes incluses était de 63 ans, le poids moyen de 68 kg.

La thérapie hormonale antérieure la plus fréquente avait été le tamoxifène (pour près de 95% des patientes des deux groupes de traitement).

Efficacité

Les résultats présentés ont été analysés en intention de traiter et en *per protocole*.

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence pour la survie (décès et délai médian jusqu'au décès), ni d'établir la supériorité du fulvestrant (FASLODEX) sur l'anastrozole (ARIMIDEX) pour le délai jusqu'à progression :

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude 0020 – FASLODEX versus ARIMIDEX

	Etude 0020 (Howell, 2002)
Délai médian jusqu'à progression	5,5 mois vs 5,1 mois (NS)
Taux de réponse	20,7% vs 15,7% (NS)
Différence de taux de réponse objective	4,8% (NS)
Durée médiane de réponse*	14,3 mois vs 14 mois (NS)
Bénéfice clinique**	44,6% vs 45% (NS)
Décès	75,2% vs 75,5% (NS)
Temps médian jusqu'au décès	26,4 mois vs 24,2 mois (NS)

* Durée calculée depuis la randomisation et jusqu'à la progression ou au décès, pour les patients répondeurs.

** **Bénéfice clinique** : Réponse complète + Réponse partielle + Stabilité de la pathologie 24 semaines

³ Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, as Effective as Anastrozole in postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer progressing After Prior Endocrine Treatment. Journal of Clinical Oncology 2002; 20 (16): 3396-3403.

* sur le critère principal : les patientes traitées par fulvestrant ont eu un délai médian jusqu'à progression de 5,5 mois (N = 222), celles ayant reçu l'anastrozole de 5,1 mois (N = 229) (risque relatif de 0,98 [IC₉₅ : 0,80 – 1,21] ; p=0,84).

* sur les critères secondaires :

- les taux de réponse objective ont été de 20,7% dans le bras fulvestrant et de 15,7% dans le bras anastrozole (p=0,20) ;
- les taux de bénéfice clinique ont été estimés à 44,6% dans le bras fulvestrant et à 45% dans le bras anastrozole ;
- la durée médiane de la réponse a été de 14,3 mois dans le groupe fulvestrant et de 14 mois dans le bras anastrozole ;
- la différence entre le délai médian jusqu'à détérioration de la qualité de vie a été de 37 jours en faveur du fulvestrant (différence non significative).

Effets indésirables

La tolérance a été analysée chez 423 patientes, dont la durée médiane de traitement a été de 6 mois.

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été de 3,7% dans le bras fulvestrant et de 2,6% dans le bras anastrozole (différence non significative).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausées, asthénie, vasodilatation, céphalées, douleurs notamment osseuses. Leur incidence n'a pas différé entre les deux bras.

L'incidence des manifestations articulaires, dont les arthralgies, a été de 1,9% dans le bras fulvestrant et de 8,7% dans le bras anastrozole.

Des réactions locales au site d'injection (sans caractère de gravité) ont été observées pour 7,3% des patientes ayant reçu le fulvestrant.

- Les effets indésirables ont entraîné le décès de 4 patientes dans le bras fulvestrant et de 5 patientes dans le bras anastrozole.

3.1.2.2 Etude nord-américaine 0021

OBJECTIF

L'hypothèse initiale était la supériorité du fulvestrant sur l'anastrozole pour le délai jusqu'à progression.

METHODOLOGIE

Type d'étude : étude comparative, randomisée **en double-aveugle** en groupes parallèles, multicentrique.

Les traitements, les critères d'inclusion et de non inclusion, les critères de jugement d'efficacité étaient identiques à ceux de l'étude 0020.

RESULTATS

Description des Patientes

- 400 patientes nord-américaines ont été incluses et randomisées . 206 ont reçu du fulvestrant et 194 de l'anastrozole.
- le délai jusqu'à progression (critère principal de jugement) a été évaluée chez 400 patientes.
- Les patientes des deux bras de l'étude étaient comparables pour l'âge, le poids, le statut des récepteurs hormonaux, les traitements antérieurs, les sites de développement des métastases et l'étendue de la pathologie.
- La durée médiane de suivi des patientes a été de 16,8 mois (510 jours).
- L'âge moyen des femmes incluses était de 63 ans avec un poids moyen de l'ordre de 72 kg (supérieure de 3 à 5 kg au poids moyen des patientes de l'étude 0020).

La thérapie hormonale antérieure la plus fréquente avait été le tamoxifène (pour près de 95% des patientes des deux groupes de traitement).

Efficacité

Les résultats présentés ont été analysés en intention de traiter et en *per protocole*.

Cette étude n'a pas permis d'établir la supériorité du fulvestrant (FASLODEX) sur l'anastrozole (ARIMIDEX) pour le délai jusqu'à progression, ni de mettre en évidence de différence pour la survie (décès et temps médian jusqu'au décès), chez ces patientes.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude 0021 – FASLODEX versus ARIMIDEX

	Etude 0021 (Osborne, 2002)
Délai jusqu'à progression	5,4 mois vs 3,4 mois (NS)
Taux de réponse	17,5% vs 17,5% (NS)
Différence de taux de réponse objective	0,2% (NS)
Durée médiane de réponse*	19,3 mois vs 10,5 mois (NS)
Bénéfice clinique**	42,2% vs 36,1% (NS)
Décès	68,0% vs 65,5% (NS)
Délai médian jusqu'au décès	27,7 mois vs 30,0 mois (NS)

* Durée calculée depuis la randomisation et jusqu'à la progression ou au décès, pour les patients répondeurs.

** **Bénéfice clinique** : Réponse complète + Réponse partielle + Stabilité de la pathologie 24 semaines

* Sur le critère principal : les patientes traitées par fulvestrant ont présenté un délai médian jusqu'à progression de 5,4 mois (N = 206), celles ayant reçu l'anastrozole de 3,4 mois (N = 194) (risque relatif de 0,92 [IC₉₅ : 0,74 – 1,14] ; p=0,43).

* Sur les critères secondaires :

- les taux de réponse objective ont été de 17,5% dans les deux bras ;
- les taux de bénéfice clinique ont été estimés à 42,2% dans le bras fulvestrant et à 36,1% dans le bras anastrozole ;
- la durée médiane de la réponse a été de 19,3 mois dans le groupe fulvestrant et de 10,5 mois dans le bras anastrozole (différence non significative) ;
- la différence entre le délai médian jusqu'à détérioration de la qualité de vie n'a pas été significative.

⁴ Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-Blind, randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (16): 3386-3395.

Effets indésirables

- Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été de 2,5% dans le bras fulvestrant et de 3,1% dans le bras anastrozole (différence non significative).
- Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausées, asthénie, vasodilatation, céphalées, douleurs notamment osseuses. Leur incidence n'a pas différé entre les deux bras.
- Des réactions locales au site d'injection (sans caractère de gravité) ont été observées chez 27% des patientes du groupe fulvestrant et chez 23,3% des patientes du groupe anastrozole (recevant l'injection d'un placebo).
- Les effets indésirables ont entraîné le décès de 1 patiente dans le bras fulvestrant et de 3 dans le bras anastrozole.

3.1.2.3 Analyse combinée des résultats des études 0020 et 0021

- Le délai médian jusqu'à progression n'a pas différé entre les deux groupes de traitement : il a été de 5,5 mois (166 jours) dans le bras fulvestrant et de 4,1 mois (126 jours) dans le bras anastrozole (risque relatif de 0,95 [IC₉₅ : 0,82 – 1,10] ; p=0,48).
 - 77% des patientes de l'étude présentaient un cancer du sein avec récepteurs positifs aux oestrogènes.
 - la proportion de patientes avec progression de la maladie n'a pas différé entre les deux groupes de traitement : 82,9% dans le groupe fulvestrant versus 84,6% dans le groupe anastrozole.
 - le taux de réponse objective a été de 19,2% dans le groupe fulvestrant et de 16,5% dans le groupe anastrozole.
 - Le délai médian jusqu'au décès a été de 27,4 mois pour les patientes traitées par le fulvestrant et de 27,6 mois pour les patientes traitées par l'anastrozole.
- Le risque relatif de décès du fulvestrant par rapport à l'anastrozole a été de 1,01 (95% CI 0,86 à 1,19).
- L'analyse des résultats en fonction du statut des récepteurs aux oestrogènes a montré que l'utilisation du fulvestrant devait être réservée aux traitements des cancers du sein avec des récepteurs aux oestrogènes positifs.

La supériorité du fulvestrant sur l'anastrozole n'ayant pas été établie sur les critères de jugement, une analyse de non-infériorité a été réalisée rétrospectivement par un groupe d'experts indépendants (cf. EPAR, Scientific discussion : p 24/33 à 26/33). Elle montre que le fulvestrant a une efficacité comparable à celle de l'anastrozole sur l'ensemble de ces critères.

AUTRES DONNEES

- En France, FASLODEX a été utilisé dans le cadre d'une A.T.U nominative depuis juin 2001, chez environ 275 patientes. Le périmètre de l'A.T.U tel que défini par l'Afssaps était : patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant avancé ou métastasé, ne pouvant bénéficier d'aucune autre hormonothérapie par anti-oestrogène ou inhibiteur de l'aromatase.

- Deux études non comparatives, ouvertes [⁵données recueillies auprès de patientes traitées par FASLODEX pour un cancer du sein hormonodépendant en échec d'au moins deux traitements hormonaux : tamoxifène et anti-aromatase ; étude publiée par Perey⁶ menée par le Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)] ont été présentée par le laboratoire. Elles suggèrent l'intérêt d'un traitement par FASLODEX chez les femmes présentant un cancer du sein avancé traitées antérieurement par tamoxifène et anti-aromatase.

- En vue d'évaluer la réponse à l'hormonothérapie après un traitement par fulvestrant à partir des deux essais (0020 et 0021) de phase III, une étude rétrospective⁷ a évalué les taux de réponses objectives des patientes ayant été traitées par une autre hormonothérapie après avoir enregistré une progression de la maladie sous FASLODEX. Sur les 54 patientes suivies dans cette étude, 4 (7%) ont présenté une réponse partielle sous hormonothérapie consécutive au traitement sous FASLODEX, 21 (39%) une stabilisation et 29 (54%) ont subi une progression de la maladie. Dans 80% des cas, l'hormonothérapie consécutive à FASLODEX avait été un inhibiteur de l'aromatase. Cette étude suggère (mais n'établit pas) que les patientes peuvent bénéficier d'une autre hormonothérapie, après traitement par FASLODEX.

3.2. Effets indésirables

- Dans les deux études de phase III, la tolérance a été analysée chez 423 patientes, la durée médiane de traitement a été de 6 mois.

L'incidence des effets indésirables a été comparable entre les deux groupes de traitement. Des effets indésirables graves ont été observés chez 82 patientes (19,4%) ayant reçu FASLODEX et chez 68 (16%) patientes ayant reçu ARIMIDEX.

Il a été noté par ailleurs que :

- les douleurs articulaires ont été plus fréquentes dans le groupe ARIMIDEX (12,8%) que dans le groupe FASLODEX (8%), $p = 0,0173$.

- un nombre d'accidents thromboemboliques veineux légèrement plus élevé a été observé dans le groupe recevant FASLODEX (5 thromboses veineuses profondes et 5 embolies pulmonaires) que dans le groupe ARIMIDEX (2 embolies pulmonaires et 3 thromboses veineuses profondes). Compte tenu des données actuellement disponibles, il n'est pas possible d'exclure que cet effet indésirable soit lié au traitement reçu (cf. EPAR p 29/33).

⁵ Steger GG, Bartsch R, Wenzel C, et al. Fulvestrant (FASLODEX®) beyond second-line hormonal treatment in metastatic breast cancer. ECCO 2003. Poster 442.

⁶ Perey L, Thürlimann B, Hawle H, et al. Fulvestrant ('Faslodex') as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors. Breast Can Res Treat 2002;76 (Suppl 1):72

⁷ Vergote I, Robertson JF, Kleeberg U, et al. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat. 2003; 79(2): 207-11.

Cette durée de suivi, limitée, ne permet pas d'exclure un risque potentiel de survenue de certains effets indésirables et notamment :

- on ne connaît pas l'impact au long cours du fulvestrant sur la survenue des événements cardiovasculaires ou des événements thrombo-emboliques veineux ;
- Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur l'endomètre post-ménopausique ni de données sur la morphologie de l'endomètre.
- Il n'y a pas de données sur les effets osseux à long terme du fulvestrant. Etant donné le mode d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose.

3.3. CONCLUSION

Le fulvestrant à la dose mensuelle de 250 mg s'est montré aussi efficace que l'anastrozole pour le délai jusqu'à progression, le taux de progression, la réponse objective et le délai jusqu'au décès.

Aucune différence n'a été observée sur ces critères entre le fulvestrant et l'anastrozole.

La tolérance du fulvestrant est apparue comparable à celle de l'anastrozole, pendant une période de suivi limitée (6 mois en moyenne).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein, dans ses formes localement avancées ou métastasées, est une affection grave qui engage le pronostic vital à court terme ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de FASLODEX est important ;

Il s'agit d'un traitement à visée curative de deuxième intention, 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 ;

Il existe des alternatives médicamenteuses (inhibiteurs spécifiques de l'aromatase) ;

En termes de santé publique, le poids représenté par le cancer du sein est important. Les femmes visées par cette spécialité sont celles qui sont aux stades les plus graves (cancer localement avancé ou métastaté).

Le cancer du sein métastaté représente un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.

On ne dispose pas de données permettant de quantifier l'apport de FASLODEX en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

Cependant l'intérêt de disposer d'une thérapeutique supplémentaire en cas d'échappement, avec un mode d'action différent de celui des anti-aromatases, est à souligner.

En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, la spécialité FASLODEX a un impact de santé publique attendu. Cet impact est faible.

Le service médical rendu par FASLODEX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Dans le cadre du traitement par hormonothérapie des femmes ayant un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastaté, FASLODEX constitue une ASMR mineure (de niveau IV) dans le cadre de la stratégie thérapeutique, 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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

A un stade avancé du cancer du sein (formes localement avancées ou métastasées), en présence de récepteurs hormonaux positifs (RH+) chez les patientes ménopausées, le traitement hormonal de 1^{ère} intention fait appel :

- aux anti-estrogènes : tamoxifène (NOLVADEX) ou torémifène (FARESTON)

ou,

- à un inhibiteur sélectif de l'aromatase indiqués en 1^{ère} intention : anastrozole (ARIMIDEX) ou létrozole (FEMARA).

Les autres inhibiteurs sélectifs de l'aromatase (exemestane : AROMASINE ; formestane : LENTARON) ne sont indiqués qu'en 2^{ème} intention après échec du traitement par un anti-oestrogène.

Le fulvestrant (FASLODEX) est un traitement de 2^{ème} intention, après échec d'un traitement par un anti-estrogène (tamoxifène ou torémifène).

4.4. Population cible

La population cible de FASLODEX comprend les femmes ménopausées ayant un cancer du sein hormonodépendant, possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs, à un stade localement avancé ou métastasé, 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 dans les formes localement avancées ou métastasées, en cas d'échec d'un traitement par anti-œstrogène.

Dans les formes métastasées, en cas de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène :

L'incidence totale du cancer du sein est estimée à 42 000 nouveaux cas par an⁸. Le nombre de cas survenant chez des femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas touchant les femmes de plus de 50 ans⁹: **32 000**. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein étant de 2,4% par an, on peut estimer en 2004 à **35 000 le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme ménopausée**.

- 5 à 10 % des cancers du sein sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique chez la femme ménopausée¹⁰;
- Le taux de rechute à 10 ans est d'environ 50 %, dont 75 % sont des formes métastatiques ;
- Le pourcentage de formes hormono-sensibles est de l'ordre de 70 à 80 % ;
- Le pourcentage de patientes possédant des récepteurs oestrogènes positifs peut être estimé à 95 %¹¹.

Au total, 1 750 à 3 500 cas sont d'emblée diagnostiqués au stade métastatique et environ 13 125 correspondent à des rechutes métastatiques. Le nombre de cancers du sein métastatiques chez la femme ménopausée serait d'environ 14 875 à 16 625 dont 10 412 à 13 300 formes hormono-sensibles.

Le nombre de cancers du sein métastatiques hormono-sensibles avec récepteurs oestrogènes positifs, chez la femme ménopausée, serait d'environ **9 892 à 12 635 patientes**.

Le taux de non-réponse à une hormonothérapie est estimé à 40%.

Soit, un nombre de 3 960 à 5 055 patientes éligible à un traitement par FASLODEX, à ce stade d'évolution de la maladie.

⁸ Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Août 2003.

⁹ « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2002 », INVS, octobre 2003

¹⁰ Avis de la Commission de Transparence de Femara. Juin 2001

¹¹ Golditz GA, Rosner BA, Chen WY et al. Risk factors for Breast Cancer According to Estrogen and Progesterone Receptor Status. Journal of the National Cancer Institute 2004; 96(3): 218-227

Dans les formes localement avancées, en cas d'échec d'un traitement par anti-œstrogène

- 5%¹² à 10% des patientes étant diagnostiquées d'emblée au stade métastatique, on peut considérer qu'au maximum 90 à 95% des femmes ayant un cancer du sein ont une forme localisée (excluant le stade avancé), soit entre 31 500 et 33 250 patientes ménopausées, en 2004.

- dans cette population, la proportion de patientes à un stade localement avancé, c'est-à-dire aux stades T3 et T4 selon la classification TNM serait compris entre 10% et 20%.

- le taux de non-réponse à une hormonothérapie est estimé à 40% (selon l'hypothèse que ce taux est le même que celui observé aux stades métastasés).

- le pourcentage de formes hormono-sensibles est de l'ordre de 70 à 80 % ;

Le pourcentage de patientes possédant des récepteurs oestrogènes positifs peut être estimé à 95 %¹³.

Soit, un nombre de 838 à 2 022 : valeurs arrondies à 840 à 2 020 patientes éligible à un traitement par FASLODEX, à ce stade d'évolution de la maladie.

Au total, la population cible de FASLODEX (patientes ménopausées ayant un cancer du sein hormonodépendant, à un stade localement avancé ou métastasé et en échec à un anti-estrogène) serait donc au maximum comprise entre 4 800 et 7 075 patientes.

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %.

¹² FRANCIM

¹³ Golditz GA, Rosner BA, Chen WY et al. Risk factors for Breast Cancer According to Estrogen and Progesterone Receptor Status. Journal of the National Cancer Institute 2004; 96(3): 218-227