



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

FARLUTAL 500 mg, comprimé
B/30 (CIP: 326 573-3)

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée
B/1 flacon de 2,5 ml (CIP: 314 499-8)

Laboratoire PFIZER

acétate de médroxyprogestérone

Liste I

Date de l'AMM :

FARLUTAL 500 mg, comprimé – 18 juillet 1983

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée - visa le 22 mai 1973, validation le 14 janvier 1998

Date des rectificatifs d' AMM :

FARLUTAL 500 mg, comprimé – 9 novembre 1998

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée – 19 janvier 2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acétate de médroxyprogestérone

1.2. Indications

FARLUTAL 500 mg, comprimé

Ce médicament est indiqué en cancérologie dans les situations suivantes :

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants,
- traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé.

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée

Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :

- traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée
- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.

1.3. Posologie

FARLUTAL 500 mg, comprimé

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants : la posologie est fonction de la nature et du stade de la tumeur. Elle est généralement de 500 à 1000 mg par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour.
- traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé : la posologie recommandée est de 500 à 1000 mg par jour, soit 1 à 2 comprimés par jour.

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée

- traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme ménopausée : 500 mg par jour pendant 1 mois puis 500 à 1000 mg par semaine.
- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie : 500 à 1000 mg par semaine.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

FARLUTAL 500 mg, comprimé

Avis de la Commission du 26 mars 1984

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Avis de la Commission du 5 mai 1999

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l' AMM.

Avis de la Commission du 14 février 2001 – réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité dans toutes ses indications : modéré

Avis de la Commission du 2 avril 2003 – réévaluation

Dans les indications :

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein hormono-dépendants
- traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : modéré

Dans l' indication :

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes de l'endomètre hormono-dépendants

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : insuffisant

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée

Avis de la Commission du 13 décembre 1977

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (son appréciation sur le progrès thérapeutique escompté étant médiocre)

Avis de la Commission du 14 février 2001 – réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité dans toutes ses indications : modéré

Avis de la Commission du 2 avril 2003 – réévaluation

Dans l' indication :

- traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : modéré

Dans l' indication :

- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : insuffisant

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02	Thérapeutique endocrine
L02A	Hormones et apparentés
L02AB	Progestatifs
L02AB02	Médroxyprogestérone

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

- DEPO PRODASONE 500 mg, suspension injectable
- MEGACE 160 mg, comprimé

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

dans le traitement des adénocarcinomes du sein hormono-dépendants :

- Les produits d'hormonothérapie :
 - o les antiestrogènes : NOLVADEX (tamoxifène) et ses génériques
 - o les inhibiteurs de l'aromatase : ARIMIDEX (anastrozole), FEMARA (létrazole)
- Tous les cytotoxiques indiqués dans le traitement du cancer du sein métastatique.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), FARLUTAL 500 mg, comprimé, a fait l'objet de 4 000 prescriptions dans 51,1% des cas dans la prise en charge des cancers du sein à la posologie journalière moyenne de 2 comprimés (et dans 48,9% des cas dans la prise en charge des affections péritonéales, indication hors AMM).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il engage le pronostic vital. Les facteurs de risque sont multiples, à composante hormonale, génétique et environnementale. Les cancers du sein in situ sont confinés à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobules. D'autres tumeurs du sein sont invasives ou infiltrantes et sont considérées comme des stades localement avancés. Ces cancers débutent dans les canaux galactophores ou dans les lobules du sein, mais ont déjà attaqué les parois des canaux ou

des glandes pour envahir le tissu adipeux mammaire avoisinant. La gravité du cancer du sein invasif est fortement déterminée par le stade de la maladie.

Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital. Il survient le plus souvent après la ménopause. L'hémorragie utérine (métrorragie), isolée et spontanée, chez une femme ménopausée est le symptôme majeur. La localisation de la tumeur par rapport à l'utérus tient une place importante dans l'appréciation de la potentialité évolutive. Les formes basses, en particulier celles de l'isthme, ayant une propagation lymphatique vers les chaînes ganglionnaires pelviennes, ont un plus mauvais pronostic que les formes ayant pour point de départ le fond et les cornes utérines.

La cachexie, caractérisée par une diminution de l'appétit, une réduction de la prise alimentaire, une perte de poids générant une faiblesse générale et l'anorexie sont des troubles fréquemment associés aux stades avancés des cancers (principalement digestifs, ORL et pulmonaires). La malnutrition est associée à une altération de la réponse aux traitements antinéoplasiques et de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

- traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée, traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein hormono-dépendants

Les spécialités FARLUTAL entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).

Dans le cancer du sein hormonosensible à un stade avancé chez la femme ménopausée, le traitement de 1ère ligne comporte les inhibiteurs sélectifs de l'aromatase ou du tamoxifène¹. En 2ème ligne (après traitement par tamoxifène), les inhibiteurs sélectifs de l'aromatase sont à privilégier par rapport à l'acétate de mégestrol^{2 3} ou à l'aminoglutéthimide. Il n'y a pas d'argument pour recommander en 1ère ou en 2ème ligne l'utilisation d'une spécialité particulière dans la classe des inhibiteurs sélectifs de l'aromatase (anastrozole ou létrozole).

En 3ème ligne, l'exemestane (AROMASINE) peut être utilisé.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie

Les spécialités FARLUTAL entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le traitement des carcinomes endométriaux⁴ est d'emblée chirurgical dans la très grande majorité des cas. Le recours à la lymphadénectomie (exérèse des ganglions) complétée éventuellement par la curiethérapie est possible. La radiothérapie est un traitement complémentaire après la chirurgie.

¹ Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative "the role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer" septembre 2002

² Budzar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma : results of survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex study Group. Cancer 1998, 83, 1142-1152.

³ Dombertonowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozol, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998, 16, 453-461.

⁴ Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) : Standards, Options et Recommandations (SOR) : cancer de l'endomètre (stades non métastatiques) janvier 2000

Aucune hormonothérapie adjuvante ne doit être réalisée en dehors d'un essai thérapeutique (standard, niveau de preuve A). Les données de la littérature n'ont pas mis en évidence un bénéfice de survie globale pour l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer de l'endomètre (cinq essais randomisés négatifs, deux essais randomisés positifs). Une méta-analyse de six essais randomisés n'a pas mis en évidence un bénéfice pour l'hormonothérapie adjuvante.

Il n'est pas recommandé d'administrer une hormonothérapie adjuvante dans le cancer de l'endomètre (recommandation, niveau de preuve A).

Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

- traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé

L'utilisation de FARLUTAL (comprimé) dans cette indication est obsolète.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge de la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé.

Il existe des alternatives.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu est modéré dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée.

Le service médical rendu est insuffisant dans le traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie et dans le traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques suivantes :

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein hormono-dépendants
- traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques suivantes :

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes de l'endomètre hormono-dépendants
- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.
- traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé.

6.2.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.2.2. Taux de remboursement : 100%