

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

MEGACE 160 mg, comprimé

B/30 (CIP : 336 047-2)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

DCI	Acétate de mégestrol
Code ATC (2011)	L02AB01 (agent antinéoplasique, progestatif)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission de la transparence, conformément à l'article R 163-21 du CSS
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« MEGACE est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes du sein. MEGACE ne peut remplacer un traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique dans le cas où celui-ci est indiqué. »

SMR	SMR faible
-----	------------

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	17 mars 1993 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2011 L L02 L02A L02AB L02AB01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs thérapeutique endocrine hormones et substances apparentées progestatifs mégestrol

02 CONTEXTE

La Commission de la transparence a réévalué une spécialité à base de médroxyprogestérone, FARLUTAL, qui a l'AMM dans le traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein et de l'endomètre, hormono-dépendants. Dans son avis du 16 février 2011, la Commission constate que ce médicament n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein et de l'endomètre et estime que son SMR est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

A la suite de cette évaluation, la Commission a souhaité réévaluer le service médical rendu de l'ensemble des spécialités à base d'un progestatif indiquées dans le traitement du cancer du sein ou de l'endomètre.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MEGACE est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes du sein. MEGACE ne peut remplacer un traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique dans le cas où celui-ci est indiqué. »

04 POSOLOGIE

Cf RCP.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les médicaments concernés sont les hormonothérapies indiquées dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Progestatifs :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (médroxyprogestérone acétate) PFIZER	oui	cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée	16/02/2011	insuffisant	non
DEPO PRODASONE 500 mg		Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants: • carcinomes du sein; Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. »	—	modéré (En cours de réévaluation)	oui
DEPO PRODASONE 250 mg/5ml : Traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants (médroxyprogestérone acétate) PFIZER		Traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants,			

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : SMR en cours de réévaluation

Anti-estrogènes :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
NOLVADEX (tamoxifène) ASTRAZENECA et génériques	non	Traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique du carcinome mammaire	07/09/2011	important	oui
FARESTON (toremifène) ORION CORPORARION	non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. L'administration de Fareston n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux estrogènes	28/04/2010	important	oui
FASLODEX (fulvestrant) ASTRAZENECA	non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène.	08/09/2010	important	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Antiaromatases :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
AROMASINE (exemestane) PFIZER et génériques	non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par anti-œstrogènes. L'efficacité de l'exémestane n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux œstrogènes.	19/10/2006	important	oui
FEMARA (letrozole) NOVARTIS et génériques	non	Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs	20/10/2010	important	oui
ARIMIDEX (anastrozole) Astrazeneca	non	ARIMIDEX est indiqué dans le: - Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée; - Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée; Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.	02/09/2005	important	oui

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres progestatifs.

Les autres médicaments indiqués dans le traitement des cancers du sein métastatique (anti aromatasés, antiestrogènes) sont recommandés avant les progestatifs dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique, hormonodépendant.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis du 8 septembre 2010 (renouvellement d'inscription)

- le cancer du sein est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- la spécialité entre dans le cadre d'un traitement palliatif
- le rapport efficacité/effets indésirables est moyen
- cette spécialité est un médicament de recours
- Il existe des alternatives thérapeutiques

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré dans l'indication de l'AMM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni la publication d'une étude prospective non comparative¹ ayant étudié l'administration de cyclophosphamide associé à l'acétate de nomégestrol à des femmes ayant un cancer du sein de stade 4 (n=29). Cette étude étant non comparative, réalisée sur un très faible effectif et utilisant une association au cyclophosphamide ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'acétate de nomégestrol dans le traitement palliatif du cancer du sein.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) dans les rubriques contre-indications, effets indésirables et surdosage.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

07.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), MEGACE a fait l'objet de 276 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La recommandation de l'ESMO 2012² situe les progestatifs en traitement palliatif de deuxième ligne ou ultérieurement, chez des femmes ménopausées dont la tumeur est HER2- et HR³+, de même que, s'ils n'ont pas été déjà utilisés, les inhibiteurs de l'aromatase, le tamoxifène, le fulvestran et les androgènes.

La recommandation NCCN⁴ 2012 recommande l'hormonothérapie en traitement des cancers récurrents ou métastatiques ER³ et/ou PR³+. Elle situe les progestatifs après les anti-aromatases, le tamoxifène ou le torémifène et le fulvestrant chez les femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées, les progestatifs sont mentionnés après le tamoxifène ou le toremifène, les agonistes du LH-RH et l'ovariectomie chirurgicale ou radiothérapique.

Les recommandations pour la pratique clinique Saint Paul de Vence 2007⁵ ne mentionnent pas les progestatifs dans l'hormonothérapie des cancers du sein hormonodépendants.

Dans l'argumentaire de la recommandation du NICE⁶, les progestatifs sont mentionnés comme des traitements anciens de troisième ligne d'hormonothérapie des cancers ayant des récepteurs hormonaux après le tamoxifène, les anti-aromatases, l'ovariectomie et le fulvestrant.

¹ Licchetta A, Correale P, Migali C et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *Journal of Chemotherapy* 2010; 3: 201-4

² Cardoso F., Harbeck N. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012 ; 23 : vii11–vii19,

³ HR: récepteurs hormonaux; ER: récepteurs aux estrogènes; PR: récepteurs à la progestérone

⁴ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. V3. 2012

⁵ Recommandations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

⁶ Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Guideline – NICE - 2009

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein engage le pronostic vital.
 - La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).
 - Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen.
 - Il existe des alternatives médicamenteuses
 - La recommandation de l'ESMO 2012² situe les progestatifs en traitement palliatif de deuxième ligne ou ultérieurement, chez des femmes ménopausées dont la tumeur est HER2- et HR+. La recommandation NCCN⁴ 2012 recommande l'hormonothérapie en traitement des cancers récurrents ou métastatiques ER³ et/ou PR³+ ;elle situe les progestatifs après les anti aromatasés, le tamoxifène ou le torémifène et le fulvestrant chez les femmes ménopausées ;.chez les femmes non ménopausées, les progestatifs sont situés après le tamoxifène ou le toremifène, les agonistes du LH-RH et l'ovariectomie chirurgicale ou radiothérapique. Dans l'argumentaire de la recommandation du NICE⁶ Les progestatifs sont mentionnés en troisième ligne d'hormonothérapie des cancers ayant des récepteurs hormonaux après le tamoxifène, les anti aromatasés, l'ovariectomie et le fulvestrant.
- Cette spécialité est un traitement de recours.

- Le cancer du sein représente un fardeau de santé publique majeur. Dans la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant et susceptibles de bénéficier de MEGACE, le fardeau est important.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour la spécialité MEGACE.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MEGACE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MEGACE 160 mg est faible dans le traitement palliatif des carcinomes du sein.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES RCP MEGACE
(les changements sont indiqués en noir et gras)

ANNEXE 1 RCP	Version du 17 mars 1993 (en vigueur en sept 2010)	Version du 7 juillet 2011 (en vigueur en janvier 2013)
4.3 Contre-indications	- Grossesse : MEGACE ne devant pas être administré à la femme enceinte (4 premiers mois), il convient d'éliminer avant toute prescription, la possibilité d'une grossesse. (texte en date du 17/3/1993)	Grossesse : MEGACE ne devant pas être administré à la femme enceinte (4 premiers mois), il convient d'éliminer avant toute prescription, la possibilité d'une grossesse. MEGACE est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à l'acétate de mégestrol ou à l'un de ses excipients
4.6 Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité). <u>Allaitement</u> L'allaitement ne doit pas être envisagé durant le traitement par MEGACE. (texte en date du 10/5/95)	<u>Grossesse</u> Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité). (Voir Rubrique 4.3) <u>Allaitement</u> L'allaitement ne doit pas être envisagé durant le traitement par MEGACE, 160mg, comprimé.
4.8 Effets indésirables	La prise de poids est un événement fréquemment observé avec MEGACE. Ce gain de poids a été corrélé à une augmentation de l'appétit, et n'est pas nécessairement lié à une rétention hydrique. De rares cas de thrombophlébites et d'embolies pulmonaires ont été rapportés. Autres effets indésirables : nausées/vomissements, œdème, métorragies, mastodynie/gynécomastie, dyspnée, hyperglycémie, alopecie, hypertension, rash, syndrome du tunnel carpien. (texte en date du 17/3/1995)	La prise de poids est un événement fréquemment observé avec MEGACE. Ce gain de poids a été corrélé à une augmentation de l'appétit, et n'est pas nécessairement lié à une rétention hydrique. La prise de poids est associée avec une augmentation de la masse grasseuse et de la masse cellulaire. De rares cas de thrombophlébites et d'embolies pulmonaires (parfois fatales) ont été rapportés. Autres effets indésirables : nausées/vomissements, œdème, métorragies, mastodynie/gynécomastie, dyspnée, hyperglycémie, alopecie, hypertension, rash, syndrome du tunnel carpien, insuffisance cardiaque, bouffées de chaleur, changement d'humeur, lyse tumorale (avec ou sans hypercalcémie), diarrhée. Des anomalies de l'axe pituitaire-adrénal incluant l'intolérance au glucose, survenue d'un diabète, exacerbation d'un diabète préexistant avec diminution de la tolérance au glucose et syndrome de Cushing ont été rapportés avec l'acétate de mégestrol. Des cas d'insuffisance surrénalienne doit être pris en compte chez tous les patients suivant ou arrêtant un traitement chronique par l'acétate de mégestrol. Une hormonothérapie substitutive par glucocorticoïdes peut s'avérer nécessaire.
4.9 Surdosage	Lors d'études cliniques, aucun effet indésirable sérieux inattendu n'a été observé à des doses de 1600 mg/jour. L'administration orale d'une dose unique de 5 g/kg n'a provoqué aucun effet toxique chez la souris. La dialyse de l'acétate de mégestrol n'est pas connue, cependant, en raison de sa faible solubilité, la dialyse ne semble pas être un moyen approprié de traiter un surdosage. (texte en date du 17/3/1995)	L'administration orale d'une dose unique de 5g/kg n'a provoqué aucun effet toxique chez la souris. La dialyse de l'acétate de mégestrol n'est pas connue, cependant en raison de sa faible solubilité, la dialyse ne semble pas être un moyen approprié pour traiter un surdosage. Constipation et pollakiurie ont été rapportées chez les patients ayant reçu de fortes doses d'acétate de mégestrol dans les essais cliniques.