

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mars 2019

Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019

fulvestrant

FASLODEX 250 mg/5 ml, solution injectable

B/1 de 1 seringue pré-remplie (CIP : 34009 363 490 0 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L02BA03 (anti-œstrogène)
Motif de l'examen	Extensions d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <i>Faslodex est indiqué :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées : <ul style="list-style-type: none"> - non traitées précédemment par une hormonothérapie, ou - [...]; - en association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). <i>Chez les femmes en pré- ou péri-ménopause, le traitement en association avec le palbociclib doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). »</i>

Avis favorable à la prise en charge dans des indications restreintes

Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-

► en monothérapie chez les patientes ménopausées non précédemment traitées par hormonothérapie

SMR	Important
ASMR	<p>Tenant compte de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la différence de faible pertinence clinique (+ 2,8 mois) sur la survie sans progression (critère de jugement principal) entre le fulvestrant et l'anastrozole (HR=0,797 ; IC_{95%} [0,637 ; 0,999] ; p=0,0486) avec des réserves méthodologiques notables (cf. paragraphe 08.5 Résumé et discussion) ; - l'absence d'avantage démontré notamment sur la survie globale, la tolérance ou la qualité de vie, <p>la Commission considère que FASLODEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'anastrozole dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie.</p>
ISP	FASLODEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le traitement de référence repose sur l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou le létrozole) depuis les années 2000.</p> <p>FASLODEX en monothérapie est une alternative à l'anastrozole. La place du fulvestrant en monothérapie vis-à-vis de l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 (palbociclib, ribociclib ou abémaciclib) n'est pas connue en l'absence de comparaison.</p>

► en association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces). - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
ASMR	<p>► <u>Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</u></p> <p>Dans la mesure où :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données disponibles reposent sur la démonstration de la supériorité de l'ajout du palbociclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul dans l'étude PALOMA 3, - la comparaison au fulvestrant seul ne permet pas de déterminer l'apport thérapeutique du fulvestrant dans le cadre de cette association ; - une comparaison aux alternatives disponibles n'est pas disponible, <p>la Commission considère que FASLODEX en association au palbociclib n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, HR+/HER2-, chez les femmes ménopausées ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.</p> <p>► <u>Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme</u></p> <p>Sans objet.</p>

ISP	<p>FASLODEX en association au palbociclib n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, chez les femmes ménopausées, FASLODEX en association au palbociclib représente une option thérapeutique en tant que traitement de 1^{ère} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2^{ème} ligne et plus.</p> <p>La Commission précise que l'ajout systématique d'un inhibiteur des CDK 4/6 à l'hormonothérapie, dès la première ligne métastatique, est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie et au vu du surcroît d'événements indésirables, notamment d'une toxicité hématologique pour le palbociclib. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.</p> <p>La prise en charge des effets indésirables hématologiques associés à l'utilisation du palbociclib peut nécessiter des réductions de dose voire des interruptions temporaires ou définitives du traitement (se reporter au RCP d'IBRANCE). Conformément aux préconisations du RCP d'IBRANCE, la Commission souligne qu'une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par palbociclib et au début de chaque cycle, ainsi qu'au Jour 15 des 2 premiers cycles, et selon les indications cliniques. Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques. Une numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ et une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ sont recommandées pour recevoir IBRANCE.</p> <p>La Commission souligne que FASLODEX en association au palbociclib n'a pas de place faute de donnée clinique probante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les femmes non précédemment traitées par une hormonothérapie ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ; - chez les patientes ayant progressé sous fulvestrant en monothérapie ou sous un inhibiteur des CDK 4/6, l'intérêt clinique d'un retraitement n'étant pas démontré ; - chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10/03/2004 puis extensions d'indications : - 25/07/2017 : <u>en monothérapie</u> dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes, chez les <u>femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie</u> ; - 10/11/2017 : <u>en association au palbociclib</u> dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), <u>chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</u>	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	L L02 L02B L02BA L02BA03	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Thérapeutique endocrine Antihormones et apparentés Anti-œstrogène Fulvestrant

02 CONTEXTE

FASLODEX (fulvestrant, et ses génériques) est un anti-œstrogène possédant un effet antagoniste des récepteurs aux œstrogènes, sans activité agoniste partielle et qui s'administre mensuellement par injection intramusculaire.

Depuis 2004, FASLODEX dispose d'une AMM dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes (RH+), chez les femmes ménopausées en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène.

Le présent avis concerne une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans deux extensions d'indication dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes et HER2- :

- en monothérapie chez les femmes ménopausées non précédemment traitées par une hormonothérapie (AMM du 25/07/2017) ;
- en association au palbociclib (IBRANCE), un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie (AMM du 10/11/2017). Cette indication a déjà été évaluée par la Commission pour la spécialité IBRANCE (cf. avis de la Commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date de 2017) et a fait l'objet d'une réévaluation en parallèle de l'évaluation de FASLODEX (cf. avis de la Commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 20 mars 2019).

A l'occasion de la demande d'extension d'indication en monothérapie chez les patientes ménopausées non précédemment traitées par une hormonothérapie, le laboratoire a réitéré sa demande d'élargir l'indication initiale obtenue en 2004 aux patientes en échec aux inhibiteurs de l'aromatase, en sollicitant le remplacement du terme « anti-œstrogène » par « traitement

hormonal ». Cette demande d'AMM, déjà refusée par le CHMP en 2010¹, a été à nouveau refusée en 2017².

A titre informatif, deux autres inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 ont obtenu une AMM notamment en association au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- « comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie »

- VERZENIOS (abemaciclib) le 27/09/2018. La Commission de la transparence, dans son avis du 12/12/2018, a notamment considéré que le service médical rendu (SMR) de VERZENIOS en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées est important en première ligne métastatique en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie et que cette association n'apporte pas d'amélioration dans la stratégie thérapeutique (ASMR V).
- KISQALI (ribociclib) le 17/12/2018. Les indications en association au fulvestrant sont en cours d'évaluation par la Commission.

Il est rappelé que, dans le cadre de ses missions, la commission de la Transparence ne peut évaluer FASLODEX (fulvestrant) que dans ses indications validées par son AMM. Les indications de VERZENIOS ou de KISQALI en association au fulvestrant n'ayant pas été répercutées dans l'AMM de FASLODEX, elles ne font pas l'objet du présent avis (fulvestrant). Il convient donc de se référer aux avis de la CT relatifs à VERZENIOS et KISQALI.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Faslodex est indiqué :**

- **en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées :**
 - **non traitées précédemment par une hormonothérapie, ou**
 - **avec une récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène ;**
- **en association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie** (voir rubrique 5.1 du RCP).

Chez les femmes en pré- ou péri-ménopause, le traitement en association avec le palbociclib doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale.

Lorsque Faslodex est utilisé en association avec le palbociclib, veuillez également vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du palbociclib.

¹ EPAR FASLODEX en date du 25/10/2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf

² EPAR FASLODEX en date du 29/05/2017, pages 9 et 40/59

Avant le début et pendant toute la durée du traitement associant Faslodex et le palbociclib, les femmes en pré/péri-ménopause doivent être traitées par des agonistes de la LHRH conformément à la pratique clinique locale. »

« Mode d'administration

Faslodex doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (1-2 minutes/injection), une dans chaque fesse (zone du fessier).

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'injection de Faslodex au niveau du site dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent. »

05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 58 968 nouveaux cas par an en 2017, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2%) et serait à l'origine de 18,2% des décès féminins liés à un cancer^{3,4}.

La prise en charge de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale⁵. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)⁵.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés en 1^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Bien que la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase ait été démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression, le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.

En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant, tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être proposé.

Depuis l'arrivée, à partir de 2016, des inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 (palbociclib⁶, ribociclib⁷, abemaciclib⁸), leur association à une hormonothérapie peuvent être proposées aux femmes ménopausées dès la première ligne métastatique ou localement avancé (cf. Tableau 1), sans que la séquence optimale de traitement ne soit clairement établie.

Les inhibiteurs sélectifs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2- :

³ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

⁴ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017

⁵ HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁶ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 03/05/2017 relatif à IBRANCE et réévaluation en date du 20 mars 2019

⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 31/01/2018 relatif à KISQALI

⁸ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 12/12/2017 relatif à VERZENIOS

- en association au fulvestrant : chez les patientes naïves d'hormonothérapie pour le cancer du sein (y compris pour un cancer diagnostiqué d'emblée au stade avancé) ainsi que chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;
- en association à l'exémestane (inhibiteur de l'aromatase stéroïdien) : quelle que soit la ligne de traitement ;
- avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
- chez les femmes non ménopausées. L'extension d'indication de KISQALI chez les femmes pré- ou péri-ménopausées est en cours d'évaluation par la Commission.

Tableau 1 : Comparaison des indications et des SMR des inhibiteurs des CDK 4 et 6 dans le cancer du sein RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme (selon l'AMM et les avis de la commission de la transparence)

	En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien*		En association au fulvestrant			
	En 1 ^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		En 1 ^{ère} ligne chez les femmes ayant un cancer : - diagnostiqué d'emblée au stade avancé ou - en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante		En 1 ^{ère} ligne ou plus : - en 1 ^{ère} ligne en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou - en 2 ^{ème} ligne (chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé)	
	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées	Ménopausées	Non ménopausées
IBRANCE ⁶ <i>palbociclib</i>	SMR important	SMR insuffisant	Pas d'AMM		SMR important	SMR insuffisant
KISQALI ⁷ <i>ribociclib</i>	SMR important	en cours d'évaluation par la CT	en cours d'évaluation par la CT			
VERZENIOS ⁸ <i>abémaciclib</i>	SMR important	SMR insuffisant	SMR insuffisant		SMR important	SMR insuffisant

* SMR insuffisant : en association à l'exémestane ou en association à l'anastrozole pour IBRANCE et KISQALI

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abémaciclib), dont l'efficacité a été démontrée en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie sans bénéfice en survie globale à ce jour, la médiane de survie globale dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Chez les femmes avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies (dont le choix est réalisé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire).

6.1.2 Chez les femmes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

6.1.2.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées non précédemment traitées par une hormonothérapie

Les comparateurs cliniquement pertinents de FASLODEX (fulvestrant) en monothérapie sont des hormonothérapies éventuellement associées à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 et recommandés dans la prise en charge du cancer du sein avancé (localement avancé ou métastatique), RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées non antérieurement traitées par hormonothérapie. Cette indication recouvre plusieurs situations au regard de l'étude pivot FALCON à l'appui de l'extension d'indication de FASLODEX :

- progression d'un cancer du sein localisé traité mais sans hormonothérapie adjuvante,
- cancer du sein diagnostiqué d'emblée au stade avancé,
- cancer du sein au stade avancé prétraité, mais pas par hormonothérapie.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) en monothérapie						
ARIMIDEX (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...]	13/09/2000	Important	ASMR V par rapport au tamoxifène	Oui
			07/10/2015 (RI**)	Important	Non applicable	
FEMARA (létrozole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques	Non	Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. [...]	05/01/2005	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène	Oui
			02/12/2015 (RI**)	Important	Non applicable	
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens (IANS) en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6						
létrozole en association à	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique,	20/03/2019 (réévaluation)	Sans atteinte viscérale	IBRANCE, en association au létrozole, apporte une amélioration	Oui

<p>IBRANCE (palbociclib) <i>Pfizer PFE France</i></p>		<p>RH+/HER2- chez les femmes ménopausées : - en association à un inhibiteur de l'aromatase,</p>		<p>symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u></p>	<p>du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au létrozole seul en 1^{ère} ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte : - le gain, déjà démontré, sur la survie sans progression par l'association d'IBRANCE au létrozole par rapport au létrozole seul dans une étude de phase III, randomisée, double aveugle (PALOMA 2) et - dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé).</p>	
<p>létrozole en association à KISQALI (ribociclib) <i>Novartis Pharma SAS</i></p>	<p>Oui</p>	<p>Traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase</p>	<p>31/01/2018 (Inscription)</p>	<p>en association au létrozole en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u></p>	<p>L'ajout de KISQALI au létrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de première ligne métastatique du cancer du sein HR+/HER2- chez les femmes ménopausées, n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de l'ajout du KISQALI au létrozole par rapport au létrozole seul sur la survie sans progression avec un</p>	<p>oui</p>

					<p>gain absolu de 9,3 mois (25,3 versus 16 mois) en première ligne métastatique (environ un tiers de novo et deux tiers en rechute tardive après 24 mois),</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au letrozole seul, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence de 81,2% versus 32,7% avec le letrozole seul, - une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée. 	
<p>létrozole ou anastrozole en association à VERZENIOS (abemaciclib) <i>Lilly France</i></p>	Non	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase [...] comme hormonothérapie en première intention [...]	12/12/2018 (Inscription)	Important	<p>VERZENIOS en association au létrozole ou à l'anastrozole n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au létrozole ou à l'anastrozole par rapport à létrozole ou anastrozole seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 13,4 mois (28,2 versus 14,8 mois) en première ligne métastatique (environ 40% de femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique et 60% en rechute tardive dont la majorité après 24 mois), - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport 	Oui

					au létrozole ou à l'anastrozole seuls, - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes	
Anti-estrogènes						
NOLVADEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
FARESTON (torémifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.	21/09/2016 (RI**)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : RI ou renouvellement d'inscription ;

6.1.2.2 En association au palbociclib chez les femmes et antérieurement traitées par hormonothérapie

Les comparateurs cliniquement pertinents de FASLODEX (fulvestrant) en association au palbociclib sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie.

Cette indication recouvre plusieurs situations :

- progression sous hormonothérapie pour le stade métastatique (c'est à dire en 2^{ème} ligne d'hormonothérapie au stade métastatique)
- rechute précoce (une période sans maladie de moins 12 mois après l'arrêt du traitement létrozole ou anastrozole dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS) seul ou en association						
AROMASINE (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	11/10/2017 (RI**)	Important	Avis du 10/05/2000 : ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE	Oui
Exemestane en association à AFINITOR*** (everolimus) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées	01/04/2015 (Réévaluation)	Modéré	ASMR IV chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur	Oui

		sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.			non stéroïdien de l'aromatase	
En cours de réévaluation						
Anti-estrogènes						
NOLVADEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
FASLODEX (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	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 <u>par un anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-estrogène</u>	13/10/2004	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
			11/10/2017 (RI**)		Non applicable	
Fulvestrant en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6						
fulvestrant en association au VERZENIOS (abémaciclib) <i>Lilly</i>	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes ménopausées : - en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	12/12/2018 (Inscription)	Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : <u>Important</u>	ASMR V dans la stratégie prenant en compte - la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 7,1 mois (16,4 versus 9,3 mois) en première ou deuxième ligne métastatique (environ 45% de femmes en deuxième ligne métastatique et 55% en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce), - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul, - l'absence de donnée robuste sur la	Oui

					<ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie des patientes, - un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades ≥ 3 notés avec une fréquence d'environ 62% versus 24% avec le fulvestrant seul, - le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*classe pharmaco-thérapeutique ; **RI : renouvellement de l'inscription ; *** : en cours de réévaluation par la Commission

L'association du fulvestrant en association au KISQALI est en cours d'évaluation par la Commission.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

06.3 Conclusion

► En monothérapie chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie

Les comparateurs cliniquement pertinents de FASLODEX sont :

- les inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (anastrozole ou létrozole) :
 - en monothérapie ou
 - en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 (létrozole/palbociclib, létrozole/ribociclib, létrozole/abemaciclib ou anastrozole/abemaciclib)
- les anti-estrogènes : tamoxifène ou torémifène.

► En association au palbociclib chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé ou en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante

Chez les femmes ménopausées, les comparateurs cliniquement pertinents de FASLODEX sont :

- le fulvestrant lui-même en monothérapie dans le cadre de son indication initiale de 2004 validée uniquement après échec d'un anti-estrogène
- l'exemestane :
 - en monothérapie après échec d'un anti-estrogène ou
 - en association à AFINITOR (everolimus) en cas d'échec d'un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase
- le tamoxifène.

Chez les femmes non ménopausées, les comparateurs cliniquement pertinents de FASLODEX sont le tamoxifène ou l'exemestane.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, à la date du présent avis, l'indication validée par la FDA n'est pas superposable à l'AMM européenne :

« FASLODEX is an estrogen receptor antagonist indicated for the:

- Treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer in postmenopausal women not previously treated with endocrine therapy.
- Treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer in postmenopausal women with disease progression following endocrine therapy.
- Treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in combination with palbociclib or abemaciclib in women with disease progression after endocrine therapy. »

► Prise en charge à l'étranger

Les informations transmises par le laboratoire sont les suivantes :

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui depuis 2004	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées possédant des récepteurs aux estrogènes positifs après rechute pendant ou après un traitement adjuvant par anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène.
Espagne	Oui depuis décembre 2004	
Italie	Oui, depuis 2011	
Pays-Bas	Oui depuis 2004	
Royaume-Uni	Oui, depuis 2011	
Belgique	Oui, depuis mai 2011	

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
		<p>sous traitement par anti-œstrogène :</p> <p>Faslodex est remboursé pour le traitement des femmes ménopausées possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'au moins deux traitements hormonaux parmi lesquels un modulateur sélectif du récepteur aux estrogènes (tamoxifène/toremifène) et un inhibiteur de l'aromatase (les traitements hormonaux adjuvants ne sont pas pris en considération à moins que le patient progresse au cours du second traitement hormonal adjuvant ou en cas de progression dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement adjuvant qui contenait 2 traitements hormonaux) et à la condition que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la patiente n'était pas traitée auparavant par chimiothérapie, hormis en adjuvant, <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - que la patiente ne reçoive pas de chimiothérapie ou autre traitement hormonal durant le traitement par FASLODEX.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, le laboratoire a fourni :

- **en monothérapie chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie :**
 - l'étude de supériorité de phase III FALCON^{9,10} en double-aveugle, randomisée versus anastrozole (décrite dans la rubrique 8.1.1) ;
 - l'étude de non-infériorité, de phase II FIRST, en ouvert, randomisée versus anastrozole qui ne sera pas décrite dans la mesure où cette étude a été réalisée dans une population large incluant des patientes non naïves d'hormonothérapie et/ou des patientes ayant une tumeur HER2+, ce qui n'est pas superposable à l'extension d'indication validée par l'AMM.
- **en association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie :**
 - l'étude de supériorité de phase III PALOMA-3 en double-aveugle, palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant seul (cf. rubrique 8.1.2). Cette étude a déjà été analysée par la Commission dans le cadre de la demande de remboursement d'IBRANCE (palbociclib) en association au fulvestrant et est en cours de réévaluation. Par conséquent, se reporter aux avis relatifs à IBRANCE (3 mai 2017 et 20 mars 2019) pour la description de la méthodologie et des résultats de l'étude PALOMA-3.

⁹ Clinical Study Report. A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multicentre, Phase III Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant (FASLODEX™) 500 mg with Anastrozole (ARIMIDEX™) 1 mg as Hormonal Treatment for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Not Previously Been Treated With Any Hormonal Therapy (FALCON). 05 August 2016

¹⁰ Robertson J., Bondarenko I M., Trishkina E., et al. fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (Falcon): an international, randomized, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 2016; 388: 2997-3005

08.1 Efficacité

8.1.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie : étude FALCON

Référence	Etude Falcon – (D699BC00001) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01602380
Type de l'étude	Etude de supériorité , de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg chez des femmes ménopausées avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux et naïves d'hormonothérapie
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du fulvestrant 500 mg en monothérapie comparée à l'anastrozole 1 mg en termes de amélioration de la survie sans progression chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de type RH+/HER2-, localement avancé ou métastatique, naïve d'hormonothérapie
Date et durée de l'étude	Première patiente incluse le 17 octobre 2012 ; Dernière patiente incluse le 11 juillet 2014. Date d'extraction des données pour l'analyse principale le 11 avril 2016. Etude réalisée dans 175 centres dans 20 pays. Les deux tiers des patientes ont été incluses en Russie (N=102 patients), Ukraine (N=85), Japon (N=31), Canada (N=29), Chine (N=25) et au Pérou (N=23).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patientes atteintes d'un cancer du sein confirmé histologiquement - Statut hormonal positif de la tumeur primitive ou métastatique (récepteurs des estrogènes positifs et/ou progestérone positifs) - Patientes ayant : <ul style="list-style-type: none"> o une maladie localement avancée non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie à but curatif. Les patientes pouvaient avoir reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie sans être éligible à un traitement à but curatif. ou o une maladie métastatique. Les patientes pouvaient avoir reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour un cancer du sein, mais ayant progressé avant la randomisation. - Patientes présentant au moins 1 lésion (mesurable et/ou non-mesurable) pouvant être évaluée avant traitement et potentiellement évaluable par tomодensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM) ou radiographie de façon répétée - Femmes ménopausées, définies comme étant une femme ayant un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o ovariectomie bilatérale antérieure, o âge ≥ 60 ans, o âge < 60 ans et aménorrhée depuis 12 mois ou plus en l'absence de chimiothérapie, tamoxifène, toremifène ou suppression ovarienne et valeurs de la FSH et de l'oestradiol compatibles avec la ménopause - Indice de performance OMS 0, 1 ou 2
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patientes ayant reçu une hormonothérapie antérieure pour cancer du sein - Présence de métastase viscérale mettant en jeu le pronostic vital, définie par une atteinte hépatique étendue, une atteinte cérébrale ou leptoméningée ou une lymphangite carcinomateuse pulmonaire symptomatique (actuelle ou dans les antécédents). Les patientes avec métastases pulmonaires sans atteinte significative de la fonction respiratoire étaient éligibles selon l'opinion des investigateurs. - Patientes ayant reçu un traitement systémique antérieur pour cancer du sein autre qu'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie (la dernière dose de chimiothérapie devait être reçue plus de 28 jours avant la randomisation) - Radiothérapie non terminée dans les 28 jours avant la randomisation (à l'exception d'une radiothérapie palliative à but antalgique terminée un jour avant la randomisation) - Patientes éligibles à l'herceptine (surexpression de HER2 ou amplification du

	gène détecté par immunohistochimie ou par technique d'hybridation fluorescente in situ
Traitements étudiés	<p>Les patientes ont été randomisées (1 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>groupe fulvestrant 500 mg</u> : fulvestrant 500 mg (ou placebo) en 2 injections intramusculaire de 250 mg/5ml à J 0, J 14 (±3), et J 28 (±3) le 1^{er} mois puis tous les 28 (±3) jours, jusqu'à progression objective de la maladie (selon les critères RECIST 1.1) - <u>groupe anastrozole 1 mg</u> : anastrozole 1 mg (ou placebo), 1 fois par jour par voie orale, en continu jusqu'à progression objective de la maladie (selon les critères RECIST 1.1).
Facteurs de stratification	<ul style="list-style-type: none"> - maladie localement avancée <i>versus</i> maladie métastatique¹¹ - maladie mesurable à la randomisation (oui <i>versus</i> non) - chimiothérapie antérieure pour la maladie localement avancée ou métastatique (oui <i>versus</i> non). <p>Il n'y a pas de stratification sur la présence ou non de métastases viscérales.</p>
Critère de jugement principal	<p>survie sans progression évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès de la patiente.</p> <p>La progression était définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une progression déterminée selon les critères RECIST 1.1 ou - une chirurgie ou une radiothérapie pour cause d'aggravation de la maladie ou - un décès toute cause confondue. <p>L'évaluation de la progression tumorale était réalisée par l'investigateur à l'inclusion, à J14 puis toutes les 4 semaines, de la semaine 4 à la semaine 24, et ensuite toutes les 12 semaines jusqu'à progression.</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires clés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - survie globale (SG), définie comme le temps entre la randomisation et le décès toute cause confondue - pourcentage de réponse objective (ORR), défini comme la somme des réponses complètes et partielles chez des patientes ayant une maladie mesurable à l'inclusion. <p><u>Autres critères de jugement secondaires</u> : il n'y a pas eu de procédure spécifique pour contrôler l'inflation du risque alpha pour ces critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - durée de la réponse calculée chez les patientes qui ont répondu, définie comme le temps entre une réponse tumorale documentée et la progression de la maladie. La durée de réponse attendue est calculée chez l'ensemble des patientes randomisées. - Pourcentage de bénéfice clinique, défini comme la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des stabilisations tumorales ≥ 24 semaines ; la durée du bénéfice clinique et la durée attendue du bénéfice clinique. - qualité de vie liée à la santé, évaluée à l'aide du questionnaire FACT-B et de l'index TOI (dérivé de l'échelle FACT-B) collectés à l'inclusion puis tous les 3 mois. A la progression ou l'arrêt de traitement les questionnaires sont collectés à 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à l'analyse finale de la survie globale
Taille de l'échantillon	<p>Pour une puissance de 90% et une erreur de type I unilatérale de 2,5%, 306 événements ont été estimés pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,69 lors de l'analyse principale. Ce HR correspond à une médiane de SSP estimée à 18,8 mois dans le bras <i>fulvestrant 500 mg</i> et à 13 mois dans le bras <i>anastrozole 1 mg</i> (amélioration de 45% en faveur de <i>fulvestrant 500 mg</i>).</p> <p>Le nombre de sujets nécessaire a été ainsi estimé à 450 patientes dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 225 dans le bras <i>fulvestrant 500 mg</i> - 225 dans le bras <i>anastrozole 1 mg</i> <p>Ce nombre de sujets nécessaires permet de détecter un Hazard Ratio de 0,8 correspondant à la plus petite différence significative observable dans la comparaison de SSP, équivalant à une médiane de SSP de 3,3 mois.</p>

¹¹ Il a été décidé en amont du gel de la base de données et de la levée de l'aveugle, de retirer des analyses ce facteur de stratification (stade de la maladie) compte tenu des faibles effectifs dans ces strates

Population d'analyse : ITT

Critère jugement principal (une erreur de type I unilatérale de 2,5%) :

Les médianes de survies sans progression (SSP) ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier, puis comparées entre les deux groupes à l'aide d'un test de log-rank ajusté sur les facteurs de stratification. Le Hazard Ratio correspondant permettant d'évaluer l'effet traitement de *fulvestrant* 500 mg par rapport à *anastrozole* 1 mg a été estimé à l'aide d'un modèle de Cox.

Au terme de la randomisation, bien que chacun des 3 facteurs de stratification aient randomisé plus de 10% de patientes, 4 des 8 strates individuelles en découlant contenaient très peu d'individus, incluant 1 strate individuelle sans patients. De façon à contrôler ce biais d'attrition, il a été décidé en amont du gel de la base de données et de la levée de l'aveugle, de retirer des analyses le facteur de stratification « *Maladie localement avancée versus maladie métastatique* ».

Critères de jugement secondaires :

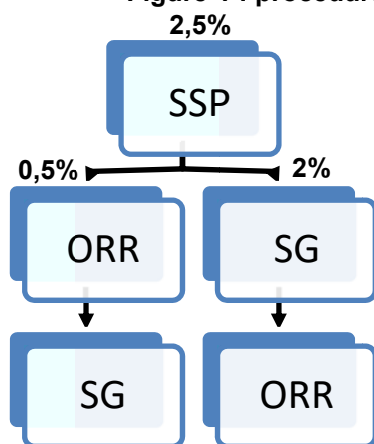
Les critères d'évaluation secondaires clés (SG et réponse objective) ne devaient être testés que si le critère d'évaluation principal (SSP) était significatif. Une procédure de test multiple avec une stratégie de recyclage alpha-exhaustive (Burman et al 2009) a aussi été mise en place pour contrôler strictement l'erreur de type I au niveau alpha global. Avec cette approche, les critères d'évaluation SG et ORR ont été testés dans un ordre prédéfini comme montré ci-dessous (figure 1).

La survie sans progression et l'ORR ont été analysés à un seul moment. Cependant, la SG sera analysée à deux instants : au moment de l'analyse de la PFS et à un moment ultérieur, lorsque, d'après les estimations, 75%¹² des patients seront décédés. L'alpha disponible sera contrôlé pour les deux analyses de la SG en utilisant la fonction de dépense de Lan DeMets similaire à une approche de O'Brien Fleming (Lan and DeMets 1983), le niveau de significativité appliqué lors de l'analyse intermédiaire (c'est-à-dire au moment de l'analyse formelle de la SSP et de l'ORR) dépendant de la proportion d'informations disponible. Le risque alpha unilatéral de 2,5% a été divisé entre les deux critères (soit 2% pour la SG et 0,5% pour la réponse objective). Par ailleurs, il était prévu une réallocation de l'alpha entre la SG et la réponse objective. Si la SG est significative (par rapport à un seuil prédéfini) à une analyse intermédiaire, les 2% qui ne sont pas consommés en raison de cette significativité seront alors réalloués à l'ORR.

Cette méthode vise à contrôler le risque alpha global à 2,5% en unilatéral pour les 3 critères de jugements testés.

Méthode d'analyse des résultats

Figure 1 : procédure de test multiple (en unilatéral)



Analyse du 11 avril 2016 :

- analyse principale de la SSP
- analyse intermédiaire de la SG (uniquement en cas de significativité du critère principal (SSP))

La survie globale a été analysée selon la même méthodologie que celle appliquée au critère de jugement principal.

Les critères de jugement secondaires tels que la durée de réponse, la durée de bénéfice clinique ont été estimés à l'aide la méthode de Kaplan Meier. Puis les taux de réponses objectives et taux de bénéfices cliniques ont été estimés à l'aide

¹² Avant l'amendement du 01/12/2017, il était prévu au protocole que l'analyse soit réalisée lorsque 50% des décès seraient survenus.

	d'une régression logistique et les résultats exprimés par un Odds Ratio et son intervalle de confiance à 95% correspondant.
Amendements au protocole	Un amendement au protocole de l'étude Falcon (amendement N°4) a été approuvé en date du 1 ^{er} décembre 2017. Cet amendement avait pour objectif de modifier la date de l'analyse finale de survie globale : l'analyse finale de la survie globale est passée d'une maturité des données prévue à 50% (soit environ 231 événements) à 75% (soit environ 347 événements). Pour cette analyse finale en prévoyant 347 décès, le seuil de significativité en unilatéral à utiliser sera de 0,0183.

Résultats :

► Effectifs

Au total, entre le 17 octobre 2012 et le 11 juillet 2014, 524 patientes ont été incluses parmi lesquelles 462 randomisées :

- 230 dans le bras fulvestrant ;
- 232 dans le bras anastrozole.

Une proportion élevée de déviations au protocole a été notée : au moins une déviation majeure a été observée chez 39,4% des patientes : 45,2% (104/230) dans le groupe fulvestrant et chez 33,6% (78/232) dans le groupe anastrozole. La majorité de ces déviations a été liée à une randomisation utilisant des facteurs de stratifications incorrects (20% vs 16,8%) et au non-respect des périodes d'évaluation RECIST (14,8% vs 9,5%). Aucune information n'est disponible sur la cause des erreurs de stratification ayant concerné 85 patientes.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 63 ans. La quasi-totalité des patientes 458/462 (99,1%) avaient un cancer du sein RH+HER2-, majoritairement métastatique (87%) et avec une maladie mesurable (85%). Plus de la moitié (55%) des patientes avaient des métastases viscérales ne mettant en jeu le pronostic vital (58,7% dans le groupe fulvestrant et 51,3% dans le groupe anastrozole). Les patientes étaient naïves d'hormonothérapie à l'exception de 2 (0,9%) dans le groupe fulvestrant et d'une (0,4%) dans le groupe anastrozole, ce qui correspond à une déviation importante au protocole.

Environ un tiers des patientes avaient été antérieurement traitées par chimiothérapie (35%) dont 17,1% (79/462) pour le stade avancé de la maladie avec un délai médian entre la fin de la chimiothérapie et la randomisation de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant et de 5,7 mois dans le groupe anastrozole.

Le temps entre le diagnostic initial et la randomisation était ≤ 1 an pour 70% (325) des patientes incluses dans l'étude. Il convient de noter qu'environ 30% des patientes était naïve d'hormonothérapie alors que le cancer du sein avait été diagnostiqué plus d'un an avant l'inclusion dans l'étude ce qui est inattendu¹³.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion

	fulvestrant 500 mg N=230	anastrozole 1 mg N=232
Age, années		
Médiane	64,0	62,0
< 50 ans	14 (6,1)	14 (6,0)
50-65	108 (47,0)	127 (54,7)
> 65	108 (47,0)	91 (39,2)
Origine ethnique, n (%)		
Blancs	175 (76,1)	174 (75,0)
Asiatiques	36 (15,7)	34 (14,7)
Noirs	4 (1,7)	4 (1,7)

¹³ EPAR FASLODEX du 29/05/2017, page 38/59

	fulvestrant 500 mg N=230	anastrozole 1 mg N=232
Indiens d'Amérique/Natifs d'Alaska	1 (0,4)	5 (2,2)
Autres	14 (6,1)	15 (6,5)
Indice de performance OMS, n (%)		
0 / 1 / 2	117 / 106 / 7 (50,9 / 46,1 / 3,0)	115 / 105 / 12 (49,6 / 45,3 / 5,2)
Classification de la maladie, n (%)		
Maladie localement avancée	28 (12,2)	32 (13,8)
Maladie métastatique	202 (87,8)	200 (86,2)
Délai entre le diagnostic du cancer et la randomisation, n (%)		
≤ 2 mois	102 (44)	99 (43)
> 2 mois à ≤ 1 an	58 (25)	66 (28)
> 1 an	70 (30)	67 (29)
Statut des récepteurs, n (%)		
ER+ / PgR+	175 (76,1)	179 (77,2)
ER+ / PgR-	44 (19,1)	43 (18,5)
ER+ / PgR non connu	10 (4,3)	7 (3,0)
ER- / PgR+	1 (0,4)	3 (1,3)
ER- / PgR-	0	0
HER2 -	230 (100)	231 (99,6)
Stade de la maladie, n (%)		
Localement avancée	28 (12,2)	32 (13,8)
Métastatique	202 (87,8)	200 (86,2)
Maladie Mesurable, n (%)		
oui	193 (83,9)	196 (84,5)
non	37 (16,1)	36 (15,5)
Localisation de la maladie		
Maladie viscérale ^a	135 (58,7)	119 (51,3)
Os uniquement	24 (10,4)	24 (10,3)
Sein uniquement	3 (1,3)	2 (0,9)
Peau/Tissus mous uniquement	8 (3,5)	6 (2,6)
Autre non viscérale	60 (26)	81 (35)
Traitements antérieurs (au diagnostic), n (%)		
Chimiothérapie tout type	79 (34,3)	81 (34,9)
Localement avancé ou métastatique ^b	36 (15,7)	43 (18,5)
Adjuvant	35 (15,2)	27 (11,6)
Néoadjuvant	11 (4,8)	16 (6,9)
Radiothérapie tout type	53 (23,0)	50 (21,6)
Traitement hormonal	2 (0,9)	1 (0,4)

a : Maladie viscérale : inclue des patientes ayant une atteinte de la vessie, des surrénales, du système nerveux central, de l'œsophage, du foie, du poumon, du péritoine, de la plèvre, du rein, de l'intestin grêle, de l'estomac, du pancréas, de la thyroïde, du colon, du rectum, des ovaires et des voies biliaires. Inclue des patientes pouvant avoir une ascite, un épanchement péricardique, de la rate ou un épanchement pleural

b : Inclue la 1^{ère} ligne, la 2^{ème} ligne, la 3^{ème} ligne, une chimiothérapie palliative ou une chimiothérapie au stade métastatique

Plusieurs légers déséquilibres sont notés entre les groupes fulvestrant et anastrozole, par exemple :

- l'âge médian des patientes (64 ans vs 62 ans) et la répartition de l'âge,
- la proportion de patientes ayant des métastases viscérales à l'inclusion : 58,7% vs 51,3%,

- la proportion de patientes ayant eu une chimiothérapie antérieure au stade avancé (15,7% vs 18,5%) ou au stade adjuvant (15,2% vs 11,6%),
- le délai médian entre la fin de la chimiothérapie pour le stade avancé de la maladie et la randomisation de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant et de 5,7 mois dans le groupe anastrozole.

► Critères de jugement principal (évalué par l'investigateur) : survie sans progression (SSP)

Lors de l'analyse finale, à la date du 11 avril 2016, la durée médiane de suivi a été de 13,8 mois dans le groupe fulvestrant et de 13,34 mois dans le groupe anastrozole.

La médiane de SSP analysée par l'investigateur a été de 16,6 mois IC_{95%} [13,83 ; 20,99] dans le groupe fulvestrant et de 13,8 mois IC_{95%} [11,99 ; 16,59] dans le groupe anastrozole, soit un gain en valeur absolue de 2,8 mois, HR=0,797 IC_{95%} [0,637 ; 0,999] ; p=0,0486 (en bilatéral). Il convient de souligner :

- que la limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR frôle la valeur 1 (0,999),
- qu'environ 10% des patientes n'avaient pas des données complètes pour l'évaluation du critère de jugement principal,
- l'évaluation de la SSP par un comité de relecture indépendant n'est pas disponible.

► Critères de jugement secondaires clés

Ces critères ne pouvaient être testés que si le résultat d'analyse du critère principal est significatif.

- Survie globale

Les résultats disponibles de la survie globale sont ceux issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole au moment de l'analyse principale de la SSP réalisée à la date du 11 avril 2016. La durée moyenne de suivi était de 25 mois dans le groupe fulvestrant et de 24,8 mois dans le groupe anastrozole. Cette analyse a été effectuée après l'observation de 142 décès (soit 31% de la population randomisée dans l'étude).

Les médianes de survie globale n'ont pas pu être calculées : 67 décès (29,1%) dans le groupe fulvestrant et 75 décès (32,3%) dans le groupe anastrozole.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement sur la survie globale : HR 0,875 ; IC_{95%} [0,629 ; 1,217] ; NS.

Suite à l'amendement au protocole approuvé en date du 1^{er} décembre 2017, l'analyse finale de la survie globale est désormais prévue avec une maturité des données à 75% (soit environ 347 événements) au lieu de 50% (soit environ 231 événements).

Conformément à la hiérarchie prévue dans le plan d'analyse statistique et étant donné que l'analyse du pourcentage de réponse objective n'est pas significative (cf. ci-dessous), aucune conclusion à valeur démonstrative ne pourra être tirée de l'analyse complémentaire de la survie globale prévue quand au moins 75% des décès seront observés (résultats attendus en 2022).

- Pourcentage de réponse objective

Dans la mesure où l'analyse intermédiaire de la survie globale n'a pas été statistiquement significative, le seuil de significativité à utiliser était de 0,5% (en unilatéral) soit 0,005.

Chez les 389 patientes ayant une maladie mesurable lors de la randomisation (193 dans le groupe fulvestrant et 196 dans le groupe anastrozole), il n'a pas été observé de différence : le pourcentage de réponse objective a été de 46,1% (89/193) dans le groupe fulvestrant et de 44,9% (88/196) dans le groupe anastrozole (OR=1,074 ; IC_{95%} [0,716-1,614] ; p=0,7290 en bilatéral ou 0,3645 en unilatéral, NS. Il s'agissait majoritairement de réponse partielle (1,6% de réponse complète dans le groupe fulvestrant et 3,1% dans le groupe anastrozole).

► Autres critères de jugement secondaires

- Durée de la réponse

Chez les patientes en réponse, la durée médiane de réponse objective a été de 20 mois IC_{95%} [15,90-27,63] dans le groupe fulvestrant et de 13,2 mois dans le groupe anastrozole IC_{95%} [10,64-16,72].

- Pourcentage de bénéfice clinique

Le pourcentage de bénéfice clinique a été de 78,3% dans le groupe fulvestrant et de 74,1% dans le groupe anastrozole.

► Autres analyses

Des résultats cohérents avec l'analyse principale ont été observés dans la majorité des sous-groupes de patientes pré-spécifiés à l'exception des sous-groupes suivants (cf. Annexe) :

- patientes ayant reçu une chimiothérapie pour maladie localement avancée ou métastatique,
- patientes avec maladie non mesurable,
- patientes qui n'avaient pas un statut RE+PgR+,
- patientes avec maladie viscérale ne mettant pas en jeu le pronostic vital.

Les résultats suivants sont mentionnés dans la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP de FASLODEX :

- dans le sous-groupe de patientes ayant une maladie limitée à des métastases non viscérales (n = 208), le HR a été de 0,592 IC_{95%} [0,419 ; 0,837] dans le groupe fulvestrant comparé au groupe anastrozole ;
- dans le sous-groupe avec des métastases viscérales ne mettant pas en jeu le pronostic vital (n = 254), le HR a été de 0,993 IC_{95%} [0,740 ; 1,331].

8.1.2 En association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie : étude PALOMA-3

Le laboratoire a fourni l'étude de supériorité de phase III (PALOMA-3) randomisée en double aveugle, évaluant le palbociclib en ajout d'un traitement par fulvestrant (palbociclib/fulvestrant) versus fulvestrant seul chez des patientes ménopausées ou pré/péri-ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique en rechute ou progression après une hormonothérapie.

Le laboratoire a fourni les résultats de plusieurs analyses déjà prises en compte dans l'avis de primo inscription d'IBRANCE (palbociclib) du 3 mai 2017 [analyses en date du 5 décembre 2014 (analyse intermédiaire de la survie sans progression considérée comme l'analyse principale), du 16 mars 2015 et du 23 octobre 2015].

Faisant suite à l'évaluation récente de deux autres médicaments (KISQALI et VEZENIOS) de la même classe pharmacologique qu'IBRANCE et tenant compte de la publication en 2018 des données de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude PALOMA-3, la Commission a réévalué IBRANCE dans ses indications remboursables. Dans ce contexte, se reporter aux avis relatifs à IBRANCE (avis de primo inscription de 2017 et avis de réévaluation de 2019) pour la description de la méthodologie et des résultats de l'étude PALOMA-3.

08.2 Qualité de vie

8.2.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie : étude FALCON

Dans cette étude réalisée en double-aveugle, la qualité de vie liée a été analysée en tant que critère de jugement secondaire sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses. Elle a été évaluée à l'aide des instruments suivants :

- le questionnaire spécifique du cancer du sein FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, score allant de 0 à 144 points) comportant :
 - o 4 sous-échelles (bien-être physique, fonctionnel, social/familial, émotionnel)
 - o ainsi que le score de BCS (*breast cancer subscale*) comportant 9 items spécifiques au cancer du sein et à ses traitements ;
- et l'index TOI (dérivé de l'échelle FACT-B, score de 0 à 92 points) correspondant à l'addition de 2 des 4 scores du FACT-B (bien-être physique et fonctionnel) et du score BCS.

Un haut score FACT-B et de TOI indique une meilleure qualité de vie.

La valeur moyenne du score total FACT-B (allant de 0 à 144 points) à l'inclusion était élevée et comparable dans les deux groupes (102,2 DS 16,93 et 101,1 DS : 16,84).

Ainsi à l'inclusion, le pourcentage d'adhésion a été de 94,3% dans le groupe fulvestrant et de 97,4% dans le groupe anastrozole. Au global, le niveau d'adhésion au questionnaire FACT-B a été de 91,3% dans le groupe fulvestrant (allant de 66,7% à 94,3% en fonction des dates d'évaluation tout au long de l'étude) et 92,2% (allant de 60,0% à 97,4%) dans le groupe anastrozole. L'adhésion a été faible après traitement (avec ou sans progression). Les données après progression sont parcellaires.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats fournis ne seront pas décrits compte tenu notamment :

- qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses de critères de jugement n'a été prévue au protocole pour les critères liés à l'évaluation de la qualité de vie,
- des données manquantes (calculées par rapport au nombre de questionnaires attendus) au cours de l'étude,
- de la méthodologie non appropriée pour tirer des conclusions à partir de comparaisons intragroupes et d'analyses post-hoc.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

8.2.2 En association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie : étude PALOMA-3

Comme indiqué précédemment, se reporter aux avis relatifs à IBRANCE (avis de primo inscription de 2017 et avis de réévaluation de 2019).

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie : étude FALCON

Deux patientes dans le groupe fulvestrant n'ont pas reçu le traitement après la randomisation (décision des patientes), par conséquent les données de tolérance portent sur 460 patientes : 228 dans le groupe fulvestrant et 232 dans le groupe anastrozole.

L'incidence globale des événements indésirables a été de 72,8% (166/228) dans le groupe fulvestrant et de 74,6% (173/232) dans le groupe anastrozole.

Tableau 2 : données de tolérance de l'étude FALCON

	<i>fulvestrant 500 mg</i> N=228 N (%)	<i>anastrozole 1 mg</i> N=232 N (%)
Tous EI	166 (72,8)	173 (74,6)
EI de grade ≥ 3	51 (22,4)	41 (17,7)
EI graves ayant conduit au décès	6 (2,6)	7 (3,0)
EI graves (incluant les décès)	30 (13,2)	31 (13,4)
EI graves ayant causé l'arrêt du traitement	12 (5,3)	9 (3,9)
EI ayant causé l'arrêt du traitement	16 (7,0)	11 (4,7)
EI ayant causé l'interruption du traitement	11 (4,8)	11 (4,7)
EI ayant causé la diminution de la dose du traitement	0	0

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables a été similaire entre les groupes fulvestrant (4,8%) et anastrozole (4,7%).

Les événements indésirables de ≥ grades 3 ont été rapportés chez 22,4% des patientes du groupe fulvestrant et chez 17,7% du groupe anastrozole.

Moins de 2% d'événements indésirables graves ont été rapportés dans chaque groupe ou ont conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ au total) ont été les événements musculo-squelettiques et des tissus mous, les troubles gastro-intestinaux, troubles généraux et les réactions liées au site d'administration, les infections et infestations, et les troubles vasculaires. Pour la majorité, l'incidence de ces événements a été similaire dans les groupes fulvestrant et anastrozole, à l'exception (pour ceux $\geq 2\%$) :

- événements plus fréquents dans le groupe fulvestrant versus anastrozole :
 - événements musculo-squelettiques et des tissus mous (35,5% versus 29,7%),
 - infections/infestations (22,4% versus 19,4%),
 - bilans exploratoires (18,0% versus 14,7%),
 - affections des tissus cutanés et sous cutanés (19,3% versus 11,2%),
 - affections psychiatriques (14,0% versus 10,8%).
- événements plus fréquents dans le groupe anastrozole versus fulvestrant :
 - affections sanguines et du système lymphatique (12,9% versus 7,5%),
 - affections cardiaques (10,3% versus 7,5%).

La proportion de patientes ayant rapporté un effet indésirable de douleurs articulaires et musculo-squelettiques a été de 65 (31,2%) dans le groupe fulvestrant et de 48 (24,1%) dans le groupe anastrozole.

Sur les 65 patientes du groupe fulvestrant, 40% (26/65) ont rapporté des douleurs articulaires et musculo-squelettiques au cours du premier mois de traitement et 66,2% (43/65) au cours des 3 premiers mois de traitement. Aucune patiente n'a rapporté d'événements de grades CTCAE ≥ 3 ou ayant nécessité une réduction de la dose, une interruption du traitement ou l'arrêt du traitement en raison de ces effets indésirables.

8.3.1.2 En association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie : étude PALOMA-3

Comme indiqué précédemment, se reporter aux avis relatifs à IBRANCE (3 mai 2017 et avis en cours).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) de FASLODEX

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions au site d'injection - Augmentation de risque de saignement au site d'injection - Réactions d'hypersensibilité - Troubles hépatobiliaires
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la densité minérale osseuse (ostéopénie) et ostéoporose - Evènements thromboemboliques veineux - Evènements cardiovasculaires ischémiques - Dysplasie de l'endomètre - Troubles articulaires - Atteinte interstitielle pulmonaire - Vascularite - Micro embolismes pulmonaires de solutions huileuses - Toxicité de la reproduction : fertilité, grossesse et allaitement
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation pédiatrique - Utilisation avec insuffisance rénale sévère - Utilisation avec insuffisance hépatique sévère

8.3.3 Données issues du RCP de FASLODEX

Le RCP de FASLODEX a été modifié notamment pour rajouter :

- les douleurs articulaires et musculo-squelettiques (très fréquentes), incluant : arthralgies et moins fréquemment, douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités ;
- les réactions anaphylactiques (peu fréquentes).

08.4 Données d'utilisation

Non applicable

08.5 Résumé & discussion

Les extensions d'indications de FASLODEX (fulvestrant) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, s'appuient sur deux études de phase III.

En monothérapie chez les patientes ménopausées et non précédemment traitées par hormonothérapie

L'étude FALCON est une étude de supériorité de phase III, randomisée en double aveugle, réalisée chez 462 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et naïves d'hormonothérapie (tous stades confondus) et comparant l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg administré en 2 injections intramusculaires de 250 mg/5ml à J 0, J 14, et J 28) le 1^{er} mois puis tous les 28 jours à l'anastrozole 1 mg une fois par jour par voie orale.

A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 63 ans. La quasi-totalité des patientes (458/462 ; 99,1%) avaient un cancer du sein RH+/HER2-, majoritairement métastatique (87%) et avec une maladie mesurable (85%). Plus de la moitié (55%) des patientes avaient des métastases viscérales ne mettant en jeu le pronostic vital (58,7% dans le groupe fulvestrant et 51,3% dans le groupe anastrozole). Les patientes étaient naïves d'hormonothérapie à l'exception de 2 (0,9%) dans le groupe fulvestrant et d'une (0,4%) dans le groupe anastrozole, ce qui correspond à une déviation importante au protocole.

Environ un tiers des patientes avaient été antérieurement traitées par chimiothérapie (35%) dont 17,1% (79/462) pour le stade avancé de la maladie avec un délai médian entre la fin de la chimiothérapie et la randomisation de 12,8 mois dans le groupe fulvestrant et de 5,7 mois dans le groupe anastrozole.

Lors de l'analyse finale, à la date du 11 avril 2016, avec un suivi médian d'environ 13 mois, la médiane de SSP analysée par l'investigateur (critère de jugement principal) a été de 16,6 mois IC_{95%} [13,83 ; 20,99] dans le groupe fulvestrant et de 13,8 mois IC_{95%} [11,99 ; 16,59] dans le groupe anastrozole, soit un gain en valeur absolue de 2,8 mois, HR=0,797 IC_{95%} [0,637 ; 0,999] ; p=0,0486 (en bilatéral).

L'analyse de la survie globale et du pourcentage de réponse objective, les 2 critères du jugement secondaires clés (avec gestion de la multiplicité des analyses) n'ont pas été significatives (NS).

La démonstration de la supériorité du fulvestrant par rapport à l'anastrozole en termes de survie sans progression comporte de nombreuses réserves, du fait :

- de sa faible quantité d'effet :
 - pertinence clinique faible (+ de 2,8 mois),
 - significativité statistique de la supériorité fragile avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR qui frôle la valeur 1 (0,999) dans un contexte où environ 10% des patientes n'avaient pas des données complètes pour l'évaluation du critère de jugement principal,
- des faiblesses méthodologiques suivantes :
 - évaluation de la SSP par un comité de relecture indépendant non disponible,

- au moins une déviation majeure au protocole a été observée chez 39,4% des patientes,
- plusieurs légers déséquilibres des caractéristiques des patientes à l'inclusion (âge, métastases viscérales, chimiothérapie antérieure au stade avancé ...),
- des incertitudes relevées en cas de métastases viscérales (ne mettant pas en jeu le pronostic vital) à l'inclusion,
- transposabilité non assurée : environ 30% des patientes était naïve d'hormonothérapie alors que le cancer du sein avait été diagnostiqué plus d'un an avant l'inclusion dans l'étude ce qui est inattendu ce qui pose la question de la prise en charge des patientes dans les centres ayant participé à cette étude (187 patientes ont été incluses en Russie et en Ukraine).

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables a été similaire entre les groupes fulvestrant (4,8%) et anastrozole (4,7%).

L'incidence des événements indésirables a été globalement similaire. Les événements indésirables de \geq grades 3 ont été rapportés chez 22,4% des patientes du groupe fulvestrant et chez 17,7% du groupe anastrozole. Moins de 2% d'événements indésirables graves ont été rapportés dans chaque groupe ou ont conduit à l'arrêt du traitement. Le RCP de FASLODEX a été modifié notamment en ajoutant comme effets indésirables les arthralgies (très fréquentes) et les douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités (moins fréquentes).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de FASLODEX (fulvestrant) en monothérapie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, FASLODEX (fulvestrant) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert.

[En association au palbociclib chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie](#)

Le laboratoire a fourni les résultats de plusieurs analyses déjà prises en compte dans l'avis de primo inscription d'IBRANCE du 3 mai 2017. Ces analyses sont issues de l'étude de supériorité de phase III (PALOMA-3) randomisée en double aveugle, évaluant le palbociclib en ajout d'un traitement par fulvestrant (palbociclib/fulvestrant) versus fulvestrant seul chez des patientes ménopausées ou pré/péri-ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique en rechute ou progression après une hormonothérapie.

Faisant suite à l'évaluation récente de deux autres médicaments (KISQALI et VEZENIOS) de la même classe pharmacologique qu'IBRANCE et tenant compte de la publication en 2018 des données de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude PALOMA-3, la Commission a réévalué IBRANCE (palbociclib) dans ses indications remboursables. Dans ce contexte, se reporter aux avis relatifs à IBRANCE (3 mai 2017 et avis de réévaluation du 20 mars 2019) pour la description de la méthodologie et des résultats de l'étude PALOMA-3.

Au total, la Commission considère que l'association palbociclib/fulvestrant n'a pas d'impact sur la morbi-mortalité au regard des nouvelles données disponibles issues de l'étude PALOMA 3 qui n'ont pas permis de démontrer la supériorité de l'association palbociclib + fulvestrant par rapport au fulvestrant seul en termes de survie globale. En raison du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact de cette association sur la qualité de vie. En conséquence l'association palbociclib/fulvestrant n'apporte toujours pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Dans son dossier, le laboratoire indique qu'aucune étude en cours est susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication/de nouvelle indication/de nouvelle population dans les prochaines années.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute⁵.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. En l'absence de donnée comparative à la prise en charge habituelle qui repose sur la chimiothérapie, la Commission a considéré que l'association d'un inhibiteur sélectif des CDK 4 et 6 (palbociclib ou ribociclib abémaciclib) à une hormonothérapie n'avait pas démontré sa place dans la stratégie thérapeutique.

En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie lorsque la tumeur est RH+/HER2-. Chez les femmes ménopausées, un traitement par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) est recommandé en 1^{ère} ligne, sauf si celui-ci a été administré dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE, palbociclib, KISQALI, ribociclib ou VERZENIOS, abémaciclib) est recommandé depuis 2016, bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.

En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE, palbociclib, ou VERZENIOS, abémaciclib), tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. L'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur des CDK 4/6 chez les patientes l'ayant reçu dans une ligne antérieure n'est pas démontré.

Place de FASLODEX dans la stratégie thérapeutique :

En monothérapie chez les patientes ménopausées et non précédemment traitées par hormonothérapie

Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+, chez les patientes ménopausées et naïves d'hormonothérapie, le traitement de référence repose sur l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou le létrozole) depuis les années 2000.

FASLODEX en monothérapie est une alternative à l'anastrozole. La place du fulvestrant en monothérapie vis-à-vis de l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 (palbociclib, ribociclib ou abémaciclib) n'est pas connue en l'absence de comparaison.

En association au palbociclib chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie

Dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, chez les femmes ménopausées, FASLODEX en association au palbociclib représente une option thérapeutique en tant que traitement de 1^{ère} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2^{ème} ligne et plus.

La Commission précise que l'ajout systématique d'un inhibiteur des CDK 4/6 à l'hormonothérapie, dès la première ligne métastatique, est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie et au vu du surcroît d'événements indésirables, notamment d'une toxicité hématologique pour le palbociclib. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement.

La prise en charge des effets indésirables hématologiques associés à l'utilisation du palbociclib peut nécessiter des réductions de dose voire des interruptions temporaires ou définitives du traitement (se reporter au RCP d'IBRANCE). Conformément aux préconisations du RCP d'IBRANCE, la Commission souligne qu'une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par palbociclib et au début de chaque cycle, ainsi qu'au Jour 15 des 2 premiers cycles, et selon les indications cliniques. Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques. Une numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ et une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ sont recommandées pour recevoir IBRANCE.

La Commission souligne que FASLODEX en association au palbociclib n'a pas de place faute de donnée clinique probante :

- chez les femmes non précédemment traitées par une hormonothérapie ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;
- chez les patientes ayant progressé sous fulvestrant en monothérapie ou sous un inhibiteur des CDK 4/6, l'intérêt clinique d'un retraitement n'étant pas démontré ;
- chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Le résumé des caractéristiques des produits (RCP) et les Plans de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Considérant l'ensemble de ces informations et conformément aux avis rendus pour la spécialité IBRANCE (palbociclib) en association au fulvestrant (avis de primo-inscription de 2017 et de réévaluation de 2019 d'IBRANCE) et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées non précédemment traitées par une hormonothérapie

- ▶ Le cancer du sein RH+, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du fulvestrant en monothérapie est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Chez les patientes non précédemment traitées par hormonothérapie (lors d'un traitement adjuvant ou au stade avancé), en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, FASLODEX en monothérapie est un traitement de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+ localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact supplémentaire sur la morbidité et pas d'impact sur la mortalité),
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- FASLODEX en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FASLODEX en monothérapie est important dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, non précédemment traitées par une hormonothérapie.

10.1.2 En association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie

- ▶ Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association fulvestrant/palbociclib est :
 - important chez les femmes ménopausées, antérieurement traitées par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
 - non établi chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ L'association fulvestrant/palbociclib représente une option thérapeutique uniquement chez les patientes antérieurement traitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces). L'association du palbociclib au fulvestrant chez les femmes ménopausées naïves d'hormonothérapie n'a pas été évaluée et n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité de l'association fulvestrant/palbociclib du fait de l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale de l'association fulvestrant/palbociclib par rapport au fulvestrant (résultats non significatifs lors de l'analyse finale de la survie globale, critère secondaire hiérarchisé),
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'association fulvestrant/palbociclib n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FASLODEX (fulvestrant) en association au palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, prétraité par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) est :

- **important** chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes non ménopausées et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées non précédemment traitées par une hormonothérapie

Tenant compte :

- de la différence de faible pertinence clinique (+ 2,8 mois) sur la survie sans progression (critère de jugement principal) entre le fulvestrant et l'anastrozole (HR=0,797 ; IC_{95%} [0,637 ; 0,999] ; p=0,0486) avec des réserves méthodologiques (cf. paragraphe 08.5 Résumé et discussion) ;
- de l'absence d'avantage démontré notamment sur la survie globale, la tolérance ou la qualité de vie,

la Commission considère que FASLODEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'anastrozole dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie.

10.2.2 En association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie

10.2.2.1 *Chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme*

Dans la mesure où :

- les données disponibles reposent sur la démonstration de la supériorité de l'ajout du palbociclib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul dans l'étude PALOMA 3,
- la comparaison au fulvestrant seul ne permet pas de déterminer l'apport thérapeutique du fulvestrant dans le cadre de cette association ;
- une comparaison aux alternatives disponibles n'est pas disponible,

la Commission considère que FASLODEX en association au palbociclib n'apporte pas

d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du cancer du sein cancer du sein localement avancé ou métastatique, HR+/HER2-, chez les femmes ménopausées ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

10.2.2.2 Chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

Sans objet.

010.3 Population cible

10.3.1 En monothérapie chez les femmes ménopausées et non précédemment traitées par une hormonothérapie

La population cible de FASLODEX en monothérapie est représentée par les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, non traitées précédemment par une hormonothérapie. Au regard de la prise en charge actuelle du cancer du sein, les patientes relevant de cette indication correspondent principalement à celles diagnostiquée d'emblée au stade avancé.

Cette population cible est estimée à partir des données suivantes :

- en l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 968 d'après une projection⁴.
- entre 60 et 70% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-¹⁴, soit entre 35 380 et 41 278 patientes en 2017,
- le nombre de cas survenant chez les femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas survenant chez les femmes de plus de 50 ans (80%), soit entre 28 304 et 33 023 patientes en 2017⁴.

On estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique¹⁵ et sont donc naïves d'hormonothérapie, soit entre 1 415 et 3 302 patientes. Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%¹⁶, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 849 et 1 981 patientes seraient éligibles à une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique d'emblée. A cette ligne de traitement, la proportion de femmes éligibles à une monothérapie plutôt qu'à l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 n'est pas connue.

Sur ces bases, la population cible de FASLODEX en monothérapie est estimée entre 849 et 1 981 patientes naïves d'hormonothérapie par an.

10.3.2 En association au palbociclib chez les femmes ménopausées ou non et antérieurement traitées par hormonothérapie

La population cible de FASLODEX en association au palbociclib comprend :

- les patientes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique, qui progresseront sous une hormonothérapie de 1^{ère} ligne au stade métastatique et éligibles à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne. Les patientes ayant progressé sous fulvestrant en monothérapie (cf. paragraphe ci-

¹⁴ Sotiriou C et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800

¹⁵ Données transmises par le registre spécialisé des cancers gynécologiques de Côte d'Or, avis de la Commission de la Transparence relatif à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

¹⁶ Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19(12):2012-9

dessus) ou sous un inhibiteur des CDK 4/6 en 1^{ère} ligne métastatique ne sont pas incluses dans l'estimation de cette population cible, l'intérêt clinique d'un retraitement n'étant pas démontré. Cependant les données disponibles ne permettent pas de quantifier cette population.

- les patientes en rechute précoce (récidive durant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois après arrêt du traitement adjuvant) :

Pour une durée de traitement adjuvant standard de 5 ans, il s'agit des patientes ménopausées qui récidivent dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or¹⁵, on estime entre 1 589 et 1 957 le nombre de patientes en récurrence en 2017 d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 5 ans (diagnostic entre 2013 et 2017), en utilisant l'estimation de 2013 et les données de projection de 2015 et 2017 de l'incidence des cancers du sein^{4,17,18}.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé à 60%¹⁶, et qui ne relèvent pas de la chimiothérapie, entre 953 et 1 175 patientes récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et seraient éligibles à l'association FASLODEX en association au palbociclib.

Sur ces bases, la population cible de FASLODEX en association au palbociclib est estimée entre 953 et 1 175 patientes naïves d'hormonothérapie par an.

Au total, entre 1 800 et 3 200 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER- seraient éligibles à FASLODEX, par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie et aux posologies de l'AMM ;
- en association au palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et aux posologies de l'AMM

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association au palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes non ménopausées, antérieurement traitées par hormonothérapie et/ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

► Conditionnement

A la posologie recommandée par l'AMM (500 mg IM une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg IM deux semaines après la dose initiale), la présentation sous forme de seringue pré-remplie à 250 mg/5 ml nécessite deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier, une dans chaque fesse. Une présentation permettant une seule injection intramusculaire serait souhaitable.

► Taux de remboursement proposé : 100%

¹⁷ INCa. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013

¹⁸ Leone N, Voirin N, Roche L. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2015

Tableau 3 : résultats de la SSP selon les facteurs de stratification

Sous-groupes	<i>fulvestrant</i> n/N (%)	Médiane (Mois)	<i>anastrozole</i> n/N (%)	Médiane (Mois)	HR (<i>IC</i> _{95%})
Stade de la maladie					
Localement avancée	11/28 (39,3)	24,9	14/32 (43,8)	24,9	0,790 [0,360 ; 1,731]
Métastatique	132/202 (65,3)	16,4	152/200 (76,0)	13,8	0,784 [0,621 ; 0,991]
Caractéristique de la tumeur					
Mesurable	124/193 (64,2)	16,4	143/196 (73,0)	13,6	0,763 [0,599 ; 0,971]
Non mesurable	19/37 (51,4)	27,7	23/36 (63,9)	18,3	0,985 [0,534 ; 1,818]
Chimiothérapie dans les antécédents pour maladie localement avancée ou métastatique					
Oui	31/36 (86,1)	13,6	33/43 (76,7)	8,7	1,081 [0,659 ; 1,771]
Non	112/194 (57,7)	19,4	133/189 (70,4)	14,6	0,752 [0,585 ; 0,967]

Figure : Forest plot de la SSP dans les sous-groupes selon les facteurs de stratification et autres variables d'intérêt à l'état initial

