



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 octobre 2017

fulvestrant

FASLODEX 250 mg/5 ml, solution injectable

B/1 de 1 seringue pré-remplie (CIP : 34009363 490-1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L02BA03 (anti-œstrogène)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Faslodex est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date (procédure centralisée) : 10/03/2004, Extension d'indication chez les femmes ménopausées non précédemment traité par hormonothérapie : 25/07/2017 (indication non remboursable actuellement)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	Année L L02 L02B L02BA L02BA03	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Thérapeutique endocrine Antihormones et apparentés Anti-œstrogène Fulvestrant

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité FASLODEX réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/07/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de FASLODEX (fulvestrant) restait important dans l'indication de l'AMM.

A titre informatif, le 25 juillet 2017, l'indication AMM de FASLODEX a été élargie aux patientes ménopausées possédant des récepteurs aux estrogènes positifs ayant un cancer du sein, localement avancé ou métastasé, non précédemment traité par hormonothérapie. Cette nouvelle indication fera l'objet d'une évaluation ultérieure par la Commission de la Transparence.

Le présent avis concerne uniquement les indications précédemment validées par l'AMM de fulvestrant (FASLODEX). Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur, la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Faslodex est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées :

- non traitées précédemment par une hormonothérapie¹, 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** » (indication faisant l'objet du présent avis)

03.2 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. »

¹ Cette extension d'indication obtenue le 25/07/2017 n'a pas été évaluée par la commission de la Transparence à ce jour et ne fait pas l'objet du présent avis.

04.1 Efficacité

► Le laboratoire a fourni des données actualisées portant sur la survie globale (un des critères secondaires, sans ajustement pour la multiplicité des analyses) de l'étude CONFIRM, déjà évaluée par la Commission. L'analyse, réalisée lorsque qu'environ 75% des patients étaient décédés, a montré que la médiane de survie globale a été de 26,4 mois dans le groupe fulvestrant 500 mg et de 22,3 mois dans le groupe fulvestrant 250 mg, HR=0,81 IC_{95%} [0,69-0,96], p=0,02. Ces données ont été rajoutées dans la rubrique 5.1 Données Pharmacodynamiques (avis du CHMP du 17/01/2013) dans le RCP de FASLODEX.

Cette étude a permis de valider la posologie de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale (au lieu de la précédente posologie de 250 mg une fois par mois) mais la demande du laboratoire d'élargir l'indication de FASLODEX aux patientes en échec aux inhibiteurs de l'aromatase a été refusée par le CHMP (décision du 25/10/2010) en raison de données d'efficacité insuffisantes. En effet, l'étude CONFIRM visait à comparer l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg au fulvestrant 250 mg et une des critiques majeures a été la difficulté d'évaluation de l'efficacité du fulvestrant chez les patientes ayant reçu comme dernière hormonothérapie un inhibiteur de l'aromatase². Les résultats du sous-groupe des patientes préalablement traitées par inhibiteur de l'aromatase de l'étude CONFIRM, sont mentionnés à titre informatif dans le paragraphe 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP en stipulant que FASLODEX est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogènes et que les résultats de ce sous-groupe ne peuvent faire l'objet d'une conclusion.

► Dans le cadre de la revue de la littérature, des conclusions relatives à des comparaisons indirectes³ sont présentées succinctement dans le dossier du laboratoire. Ces comparaisons issues d'une méta-analyse en réseau ont été réalisées selon une approche bayésienne en termes d'efficacité (survie sans progression). Le réseau comportait le fulvestrant évalué avec plusieurs posologies : à 500 mg, à 250 mg (ancienne posologie) et à une autre posologie à 250 mg (non validée par l'AMM), le létrozole 2,5 mg et 0,5 mg (non validée), l'anastrozole 1 mg, l'exemestane et l'acétate de mégestrol et a pris en compte 11 études.

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un intérêt modeste, dans la mesure où :

- la construction du réseau correspondant à ces comparaisons indirectes est critiquable à plusieurs égards :
 - ce réseau a pu être réalisé en incluant 5 études (sur 11) qui concernent une comparaison à l'acétate de mégestrol alors que la place de ce progestatif dans la prise en charge est devenue très restreinte (traitement palliatif de recours),
 - des études réalisées avec des posologies non validées par l'AMM ont été prises en compte pour certains médicaments et exclus pour d'autres sans que la justification soit scientifiquement recevable ;
- les caractéristiques des patientes incluses dans ces études diffèrent entre les études en particulier concernant la proportion de patientes ayant des récepteurs positifs aux œstrogènes (allant de 50 à 100%) ;
- le type de traitements antérieurs diffère dans les 11 études (traitement antérieur par anti-œstrogène et/ou inhibiteur de l'aromatase) ;
- les durées de suivi ont été variables selon les études et des extrapolations ont été réalisées pour obtenir les courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression ;

² EPAR FASLODEX du 25/10/2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf

³ Cope S, Ouwers M, Jansen J et al. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer : a network meta-analysis with parametric survival models Value Health, 2013, 16:403-17

- l'existence d'une disparité entre les études a fait l'objet ni d'une discussion approfondie ni d'une analyse formelle, n'explorant nullement en particulier la problématique de l'interaction. Les informations disponibles dans la publication ne donnent aucune assurance qu'elle soit vérifiée. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements.
- aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements ci-dessus n'a été proposée (une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire).
- ce travail procédant en une modélisation avancée des données (modèle paramétrique de survie), les résultats obtenus sont de nature très extrapolative. Il est à noter également que trois modèles ont été essayés dans une démarche purement exploratoire. Les résultats produits sont principalement non comparatifs, ceux concernant des tailles d'effet (table 3) sont non conventionnels et difficilement interprétables.
- Enfin, ce travail a été réalisé sur des données de survie sans progression. Des données sur la survie globale n'ont pas été fournies.

Au total, compte tenu des réserves décrites ci-dessus, les résultats issus de ces comparaisons indirectes sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent donc pas de hiérarchiser les hormonothérapies disponibles dans la prise en charge du cancer du sein localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène.

► Le laboratoire a également fourni d'autres publications qui ne sont pas prises en compte car elles concernent des études réalisées dans des indications ne faisant pas l'objet de ce présent avis, notamment l'étude NEWEST de phase II, en néoadjuvant (indication non validée par l'AMM).

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 26/04/2011 au 25/04/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment :

- en raison de la mise à jour des données de tolérance et d'efficacité sur la base des résultats de l'étude CONFIRM précédemment citée ;
- suite à la notification d'effets indésirables rapportés après la mise sur le marché : ajout des événements indésirables suivants dans la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP :
 - hémorragie au site d'injection (peu fréquent) (Décision CE du 25/10/2010),
 - bilirubine élevée (fréquent) et insuffisance hépatique, hépatite, gamma-GT élevée (peu fréquents) (Décision CE du 17/02/2012),
 - événements (peu fréquents) liés au site d'injection comprenant sciatiques, névralgies, douleurs neuropathiques et neuropathies périphériques avec une mise en garde afin de souligner que des précautions soient prises lors de l'administration de FASLODEX au site d'injection dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent (avis du CHMP du 21/07/2016).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2017), le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique^{4,5,6,7,8}

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés ou métastatiques RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur l'hormonothérapie.

Les données acquises de la science sur le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte pour définir la place de FASLODEX (fulvestrant) dans le cadre de son indication validée par l'AMM.

Depuis l'avis précédent de la Commission de la Transparence⁹, la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé, en présence de récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, a été modifiée par intégration dans l'arsenal thérapeutique de :

- AFINITOR¹⁰ (évérolimus) en association à l'exemestane avec une AMM validée chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (AMM du 23/07/2012) ;
- IBRANCE (palbociclib) qui a récemment obtenu une AMM (09/11/2016) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 ([HER2]-négatif) notamment en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

Considérant le libellé d'indication de FASLODEX validé par l'AMM (« en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène »), la place de FASLODEX, dans le cadre de son AMM, découle de celle des anti-œstrogènes :

- le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne métastatique malgré la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression ;
- l'utilisation du tamoxifène seul en traitement adjuvant serait une option pour les patientes ménopausées à bon pronostic (accord d'experts)¹¹ ou pour celles qui ont des contre-indications aux inhibiteurs de l'aromatase ou qui refusent ces traitements⁴.

Ainsi, la place de FASLODEX au stade avancé après échec des anti-œstrogènes (conformément au libellé d'indication validé par l'AMM) reste restreinte.

Néanmoins, FASLODEX est citée dans les recommandations actuelles parmi les différentes options d'hormonothérapie, chez les femmes prétraitées par hormonothérapie pour le stade avancé de la maladie ou dans le cadre d'un traitement adjuvant en cas de rechute précoce, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

⁴ National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, version 2, 2017

⁵ Saint Paul de Vence 2011, Mise à jour des traitements en première ligne métastatique

⁶ Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). Ann Oncol 2017; 28: 16-33

⁷ Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012, 23:11-19.

⁸ Rugo H, Rumble Bryan R, Macrae E et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline journal of Clinical Oncology 2016, 34:3069-3103

⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 08/09/2010 relatif à FASLODEX

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 01/04/2015 relatif à AFINITOR

¹¹ Saint Paul de Vence 2011, Etat des lieux et mise à jour des traitements systémiques adjuvants

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein au stade avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Au stade avancé, dans son indication AMM, après échec du traitement par antiestrogène, cette spécialité est un médicament de deuxième ligne dont la place se restreint du fait de l'utilisation des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase comme traitement de référence au stade métastatique, qui ont supplanté les antiestrogènes.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FASLODEX reste important dans l'indication : « Faslodex est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées avec une récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication suivante : « Faslodex est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées avec une récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène » et à la posologie de l'AMM.

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

▶ **Conditionnement :**

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