



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

citrate de torémifène

FARESTON 60 mg, comprimé

B/1 plaquette de 30 comprimés (CIP : 34009 340 620 5 6)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	L02BA02 (antiestrogène)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. L'administration de Fareston n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux estrogènes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14 février 1996 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antihormones et apparentés L02BA Antiestrogènes L02BA02 Torémifène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 2 août 2010 (JO du 22 décembre 2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 28 avril 2010, la Commission a considéré que le SMR de FARESTON était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. L'administration de Fareston n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux estrogènes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées : deux méta-analyses n'ont pas mis en évidence de différence entre le tamoxifène et le torémifène^{1,2}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

¹ Chi F *et al.* Effects of toremifene versus tamoxifen on breast cancer patients: a meta-analysis. 2013 ; 20 :111-22.

² Mao C *et al.* Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2009 au 30 septembre 2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : ajout de cas de thrombocytopénie, anémie et leucopénie de fréquence indéterminée, avec nécessité de surveiller la numération érythrocytaire, le nombre de globules blancs et la numération plaquettaire pendant l'utilisation de Fareston (cf annexe).

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2016), FARESTON n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6,7}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 avril 2010, la place de FARESTON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 28 avril 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses
- Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FARESTON reste important dans l'indication de l'AMM.

³ HAS – INCA. Guide ALD 30 « Cancer du sein ». Janvier 2010

⁴ Cardoso F *et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 ; 22 :vi25-30

⁵ Cardoso F *et al.* ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014 ; 00: 1–18

⁶ NICE clinical guideline 81. Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment. 2014

⁷ NCCN Guidelines – Breast cancer – Version 2.2016 –

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

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 de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

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

ANNEXE

Annexe I – Résumé des Caractéristiques Produit		
Rubrique	Libellé précédent (au 2 mars 2009)	Nouveau libellé suite au : - Rectificatif du 26/08/2014
2.	<p>Chaque comprimé contient 60 mg de torémifène (sous forme de citrate). Excipients : 30 mg de lactose par comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>Chaque comprimé contient 60 mg de torémifène (sous forme de citrate). <u>Excipient à effet notoire</u> : 30 mg de lactose par comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
4.4	<p><u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p>Un examen gynécologique à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante est nécessaire avant la mise en route du traitement. Ensuite une surveillance gynécologique doit être réalisée au moins une fois par an. Les patientes présentant un risque supplémentaire de cancer de l'endomètre tel qu'une hypertension, un diabète, un indice de masse corporelle élevé (>30) ou ayant des antécédents de traitement hormonal substitutif, devront être suivies attentivement (voir rubrique 4.8).</p> <p>Le torémifène ne devra pas être administré chez les patientes ayant des antécédents de troubles thromboemboliques sévères (voir rubrique 4.8).</p> <p>Fareston a entraîné un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certaines patientes. L'information suivant sur la prolongation de QT est particulièrement importante (pour les contre-indications, voir rubrique 4.3).</p> <p>Une étude clinique à 5 bras parallèles (placebo, moxifloxacine 400 mg, torémifène 20 mg, 80 mg et 300 mg), a été réalisée sur 250 sujets de sexe masculin afin de caractériser les effets du torémifène sur la durée de l'intervalle QTc. Les résultats de cette étude indiquent un effet nettement positif dans le bras 80 mg, avec un allongement de 21 à 26 ms. Quant au bras 20 mg, cet effet est également significatif, selon les directives de l'ICH, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 10 à 12 ms. Ces résultats indiquent un effet important dose-dépendant. Les femmes ayant tendance à avoir initialement un intervalle QTc plus long par rapport aux hommes, elles peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent le QTc. Les patientes âgées risquent également d'être plus sensibles aux effets du médicament sur l'intervalle QT.</p> <p>Fareston doit être utilisé avec précaution chez les patientes présentant des affections pro-arythmogènes (surtout les patientes âgées) telle qu'une ischémie myocardique aiguë ou un allongement de l'intervalle QT, ce qui peut contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointe) et un arrêt cardiaque (voir également la rubrique 4.3). En cas de survenue de signes ou des symptômes</p>	<p><u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p>Un examen gynécologique à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante est nécessaire avant la mise en route du traitement. Ensuite une surveillance gynécologique doit être réalisée au moins une fois par an. Les patientes présentant un risque supplémentaire de cancer de l'endomètre tel qu'une hypertension, un diabète, un indice de masse corporelle élevé (>30) ou ayant des antécédents de traitement hormonal substitutif, devront être suivies attentivement (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie ont été rapportés. La numération érythrocytaire, le nombre de globules blancs et la numération plaquettaire doivent être surveillés pendant l'utilisation de Fareston.</u></p> <p>Le torémifène ne devra pas être administré chez les patientes ayant des antécédents de troubles thromboemboliques sévères (voir rubrique 4.8).</p> <p>Fareston a entraîné un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certaines patientes. L'information suivant sur la prolongation de QT est particulièrement importante (pour les contre-indications, voir rubrique 4.3).</p> <p>Une étude clinique à 5 bras parallèles (placebo, moxifloxacine 400 mg, torémifène 20 mg, 80 mg et 300 mg), a été réalisée sur 250 sujets de sexe masculin afin de caractériser les effets du torémifène sur la durée de l'intervalle QTc. Les résultats de cette étude indiquent un effet nettement positif dans le bras 80 mg, avec un allongement de 21 à 26 ms. Quant au bras 20 mg, cet effet est également significatif, selon les directives de l'ICH, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 10 à 12 ms. Ces résultats indiquent un effet important dose-dépendant. Les femmes ayant tendance à avoir initialement un intervalle QTc plus long par rapport aux hommes, elles peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent le QTc. Les patientes âgées risquent également d'être plus sensibles aux effets du médicament sur l'intervalle QT.</p> <p>Fareston doit être utilisé avec précaution chez les patientes présentant des affections pro-arythmogènes (surtout les patientes âgées) telle qu'une ischémie myocardique aiguë ou un allongement de l'intervalle QT, ce qui peut contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointe) et un arrêt cardiaque (voir également la rubrique 4.3). En cas de survenue de signes ou des symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque sous Fareston, le traitement doit être arrêté et un</p>

	<p>pouvant être associés à une arythmie cardiaque sous Fareston, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué. Si l'intervalle QTc est > 500 ms, Fareston ne doit pas être utilisé.</p> <p>Les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée ou d'angine de poitrine sévère devront être étroitement surveillées.</p> <p>Les patientes présentant des métastases osseuses devront également être suivies attentivement en raison de la possibilité de survenue d'une hypercalcémie en début de traitement.</p> <p>Aucune donnée clinique n'est actuellement disponible chez les patientes présentant un diabète instable, dont l'état général est gravement altéré ou présentant une insuffisance cardiaque.</p> <p>Les comprimés de Fareston contiennent du lactose (30 mg/comprimé). Les patientes ayant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en lactase ne devraient pas prendre ce médicament.</p>	<p>ECG de contrôle effectué.</p> <p>Si l'intervalle QTc est > 500 ms, Fareston ne doit pas être utilisé.</p> <p>Les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée ou d'angine de poitrine sévère devront être étroitement surveillées.</p> <p>Les patientes présentant des métastases osseuses devront également être suivies attentivement en raison de la possibilité de survenue d'une hypercalcémie en début de traitement.</p> <p>Aucune donnée clinique n'est actuellement disponible chez les patientes présentant un diabète instable, dont l'état général est gravement altéré ou présentant une insuffisance cardiaque.</p> <p>Les comprimés de Fareston contiennent du lactose (30 mg/comprimé). Les patientes ayant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en lactase ne devraient pas prendre ce médicament.</p>
<p>4.6</p>	<p>Le torémifène est réservé à la femme ménopausée.</p> <p>Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de Fareston chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</p> <p>Fareston ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.</p> <p>Chez le rat, on a constaté une diminution de la courbe pondérale des nouveaux-nés pendant l'allaitement.</p> <p>Fareston ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.</p>	<p>Le torémifène est réservé à la femme ménopausée.</p> <p>Grossesse Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de Fareston chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</p> <p>Fareston ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.</p> <p>Allaitement Chez le rat, on a constaté une diminution de la courbe pondérale des nouveaux-nés pendant l'allaitement.</p> <p>Fareston ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.</p> <p>Fertilité Le torémifène est réservé à la femme ménopausée.</p>
	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : bouffées de chaleur, sueurs, saignements vaginaux, leucorrhée, fatigue, rash, prurit, nausées, étourdissements et dépression. Ils sont habituellement légers à modérés et sont essentiellement liés à l'action hormonale du torémifène.</p> <p>La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : Très fréquent : (≥1/10) Fréquent : (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent : (≥1/1 000 à <1/100) Rare : (≥1/10 000 à <1/1 000) Très rare : (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des</p>	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : bouffées de chaleur, sueurs, saignements vaginaux, leucorrhée, fatigue, rash, prurit, nausées, étourdissements et dépression. Ils sont habituellement légers à modérés et sont essentiellement liés à l'action hormonale du torémifène.</p> <p>La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : Très fréquent : (≥1/10) Fréquent : (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent : (≥1/1 000 à <1/100) Rare : (≥1/10 000 à <1/1 000) Très rare : (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des</p>

données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)					cancer de l'endomètre
Troubles du métabolisme et de la nutrition			perte de l'appétit		
Affections psychiatriques		dépression	insomnie		
Affections du système nerveux		étourdissement	céphalée		
Affections oculaires					opacité temporaire de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe				vertige	
Affections vasculaires	bouffées de chaleur		accidents thrombo-emboliques		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée		
Affections gastro-intestinales		nausée, vomissements	constipation		
Affections hépatobiliaires				augmentation des transaminases	ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	sueur	rash, démangeaisons			alopécie
Affections des organes de reproduction et du sein		saignements utérins, leucorrhée	hypertrophie de l'endomètre	polypes de l'endomètre	hyperplasie de l'endomètre
Troubles généraux et		fatigue, œdème	prise de poids		

données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)					cancer de l'endomètre	
Affections hématologiques et du système lymphatique						Thrombocytopénie, anémie et leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			perte de l'appétit			
Affections psychiatriques		dépression	insomnie			
Affections du système nerveux		étourdissement	céphalée			
Affections oculaires					opacité temporaire de la cornée	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				vertige		
Affections vasculaires	bouffées de chaleur		accidents thrombo-emboliques			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée			
Affections gastro-intestinales		nausée, vomissements	constipation			
Affections hépatobiliaires				augmentation des transaminases	ictère	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	sueur	rash, démangeaisons			alopécie	
Affections des organes de reproduction et du sein		saignements utérins, leucorrhée	hypertrophie de l'endomètre	polypes de l'endomètre	hyperplasie de l'endomètre	

anomalies au site d'administration							Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, œdème	prise de poids			
<p>Les accidents thromboemboliques comprennent les thromboses veineuses profondes, les thrombophlébites et les embolies pulmonaires (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des modifications des enzymes hépatiques (augmentation des transaminases) ont été observées sous traitement par le torémifène et, dans de très rares cas, des anomalies plus graves de la fonction hépatique (ictère).</p> <p>Quelques cas d'hypercalcémie ont été rapportés en début de traitement chez des patientes présentant des métastases osseuses.</p> <p>Une hypertrophie de l'endomètre peut se développer au cours du traitement en raison de l'action hormonale (estrogénique partielle) du torémifène. Il existe une augmentation du risque de modifications de l'endomètre y compris d'hyperplasie, de polypes et de cancer. Cela peut être lié au mécanisme sous-jacent / à la stimulation estrogénique (voir rubrique 4.4).</p> <p>Fareston allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir également rubrique 4.4).</p>							<p>Les accidents thromboemboliques comprennent les thromboses veineuses profondes, les thrombophlébites et les embolies pulmonaires (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des modifications des enzymes hépatiques (augmentation des transaminases) ont été observées sous traitement par le torémifène et, dans de très rares cas, des anomalies plus graves de la fonction hépatique (ictère).</p> <p>Quelques cas d'hypercalcémie ont été rapportés en début de traitement chez des patientes présentant des métastases osseuses.</p> <p>Une hypertrophie de l'endomètre peut se développer au cours du traitement en raison de l'action hormonale (estrogénique partielle) du torémifène. Il existe une augmentation du risque de modifications de l'endomètre y compris d'hyperplasie, de polypes et de cancer. Cela peut être lié au mécanisme sous-jacent / à la stimulation estrogénique (voir rubrique 4.4).</p> <p>Fareston allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir également rubrique 4.4).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir <u>Annexe V</u>.</p>						