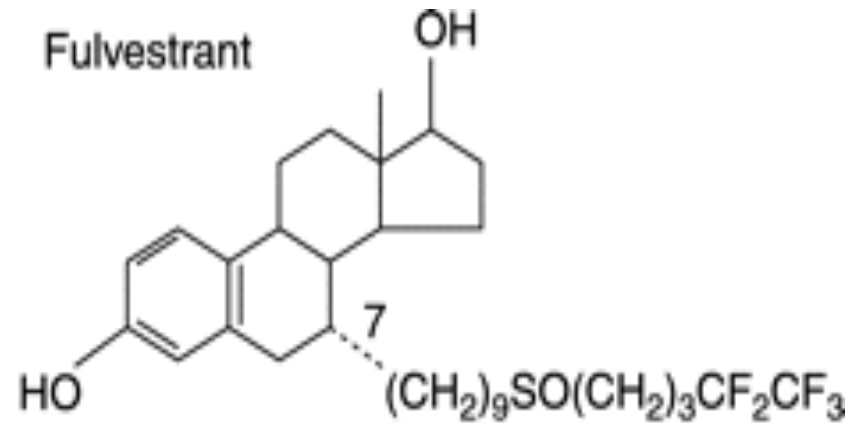
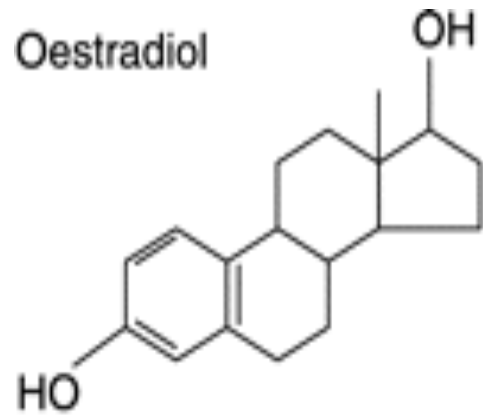


Anti-estrogènes purs et cancer du sein

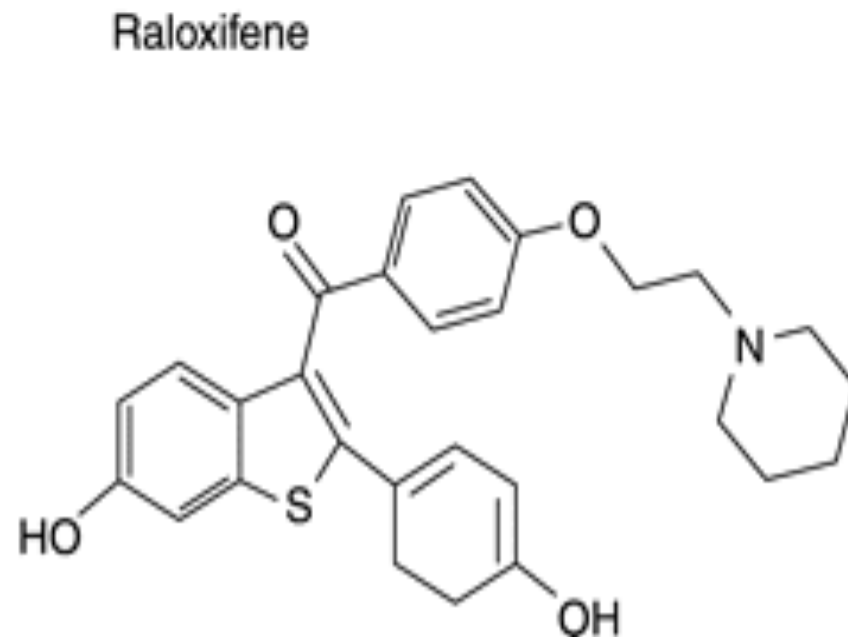
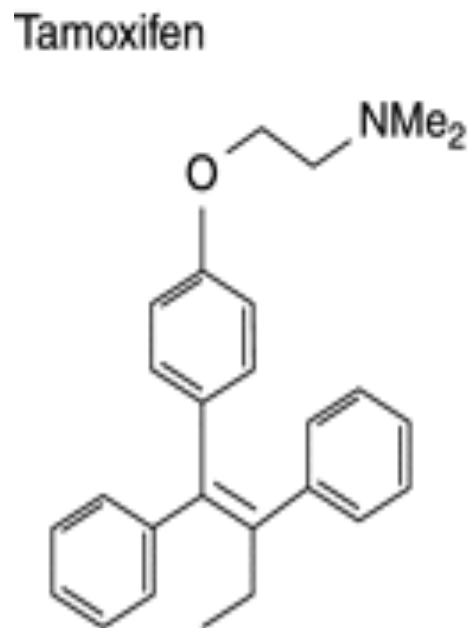
Marc Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis APHP



7 α -alkylsulphonyl analogue



Fulvestrant

- Antagoniste sans effet agoniste
 - Affinité importante pour le récepteur des estrogènes
 - Induction de sa dégradation
 - Homodimérisation impossible, blocage nucléaire
 - Augmentation du turn-over
 - Diminution de la demi-vie
 - Dégradation rapide du récepteur
 - Inhibition de la transcription
 - Blocage de l'activation du RE médiés par les facteurs de croissance (EGFR,IGFR...)

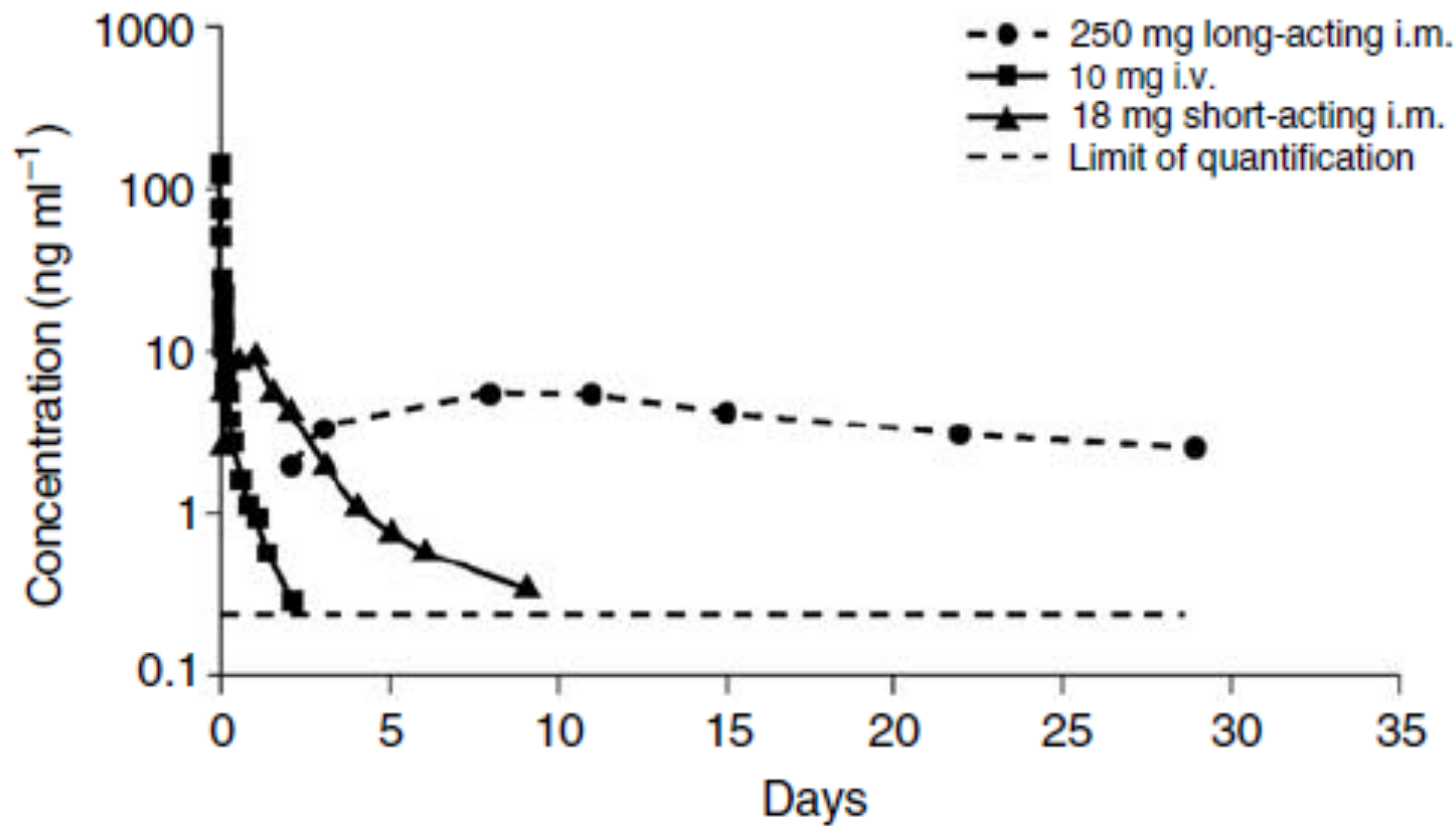
Fulvestrant

- Effets biologiques:
 - Inhibition de l'expression du récepteur de la progestérone
 - Diminution du taux des récepteurs des estrogènes lors de la réponse clinique (Robertson 2004)
 - Inhibition de la croissance des cellules MCF7 plus importante qu'avec le tamoxifène (Hu 1993)
 - Inhibition de l'effet utéro-trophique de l'estradiol ou du tamoxifène (Dukes 1993)
 - Induction d'une involution endométriale chez l'animal
 - Pas d'effet agoniste sur l'endomètre, annulation de l'épaississement endométrial induit par les estrogènes (Addo 2002)

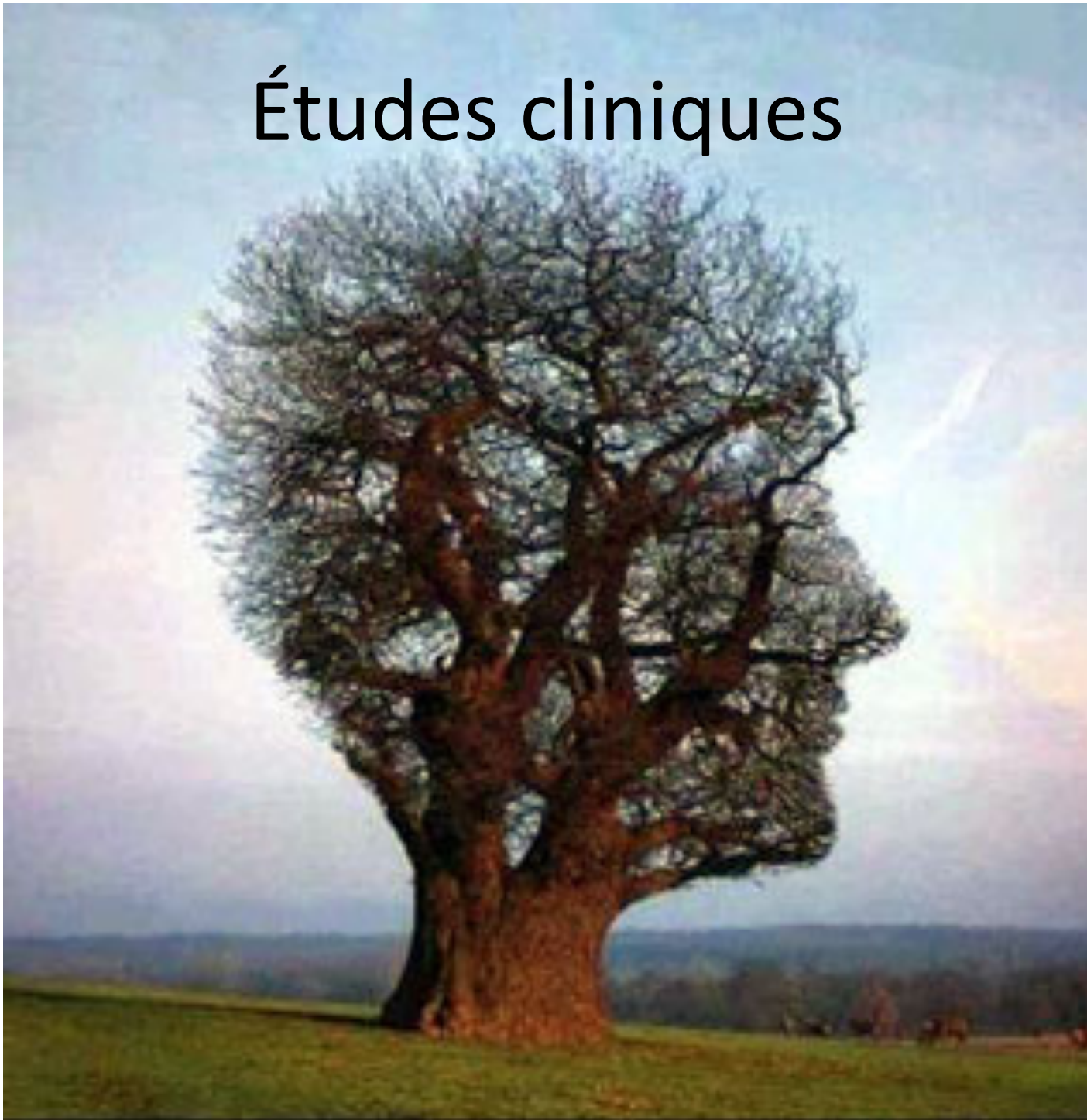
Fulvestrant

- Administration IM (forme retard) 250 mg tous les 28 jours (5 ml)
- $\frac{1}{2}$ vie: 40 jours
- État d'équilibre atteint après 3 à 6 injections
- Élimination par les fèces (métabolisme hépatique), moins de 1% d'élimination urinaire
- Pas de métabolites à activité estrogénique, un seul métabolite actif (17 kéto) 4 à 5 fois moins que le fulvestrant
- Pas d'interaction évidente avec le cytochrome P450

Concentrations plasmatiques après IV, IM et IM longue action



Études cliniques



Fulvestrant versus Anastrozole (Europe, Australie, Afrique du sud)

- 451 patientes métastasées préalablement traitées majoritairement par tamoxifène
- Suivi médian: 14,4 mois

	Fulvestrant	Anastrozole	p
TSP	5,5 m	5,1 m	0,8
TR	20,7%	15,7%	0,2
BC	44,6%	45%	

Fulvestrant versus Anastrozole: essai nord américain

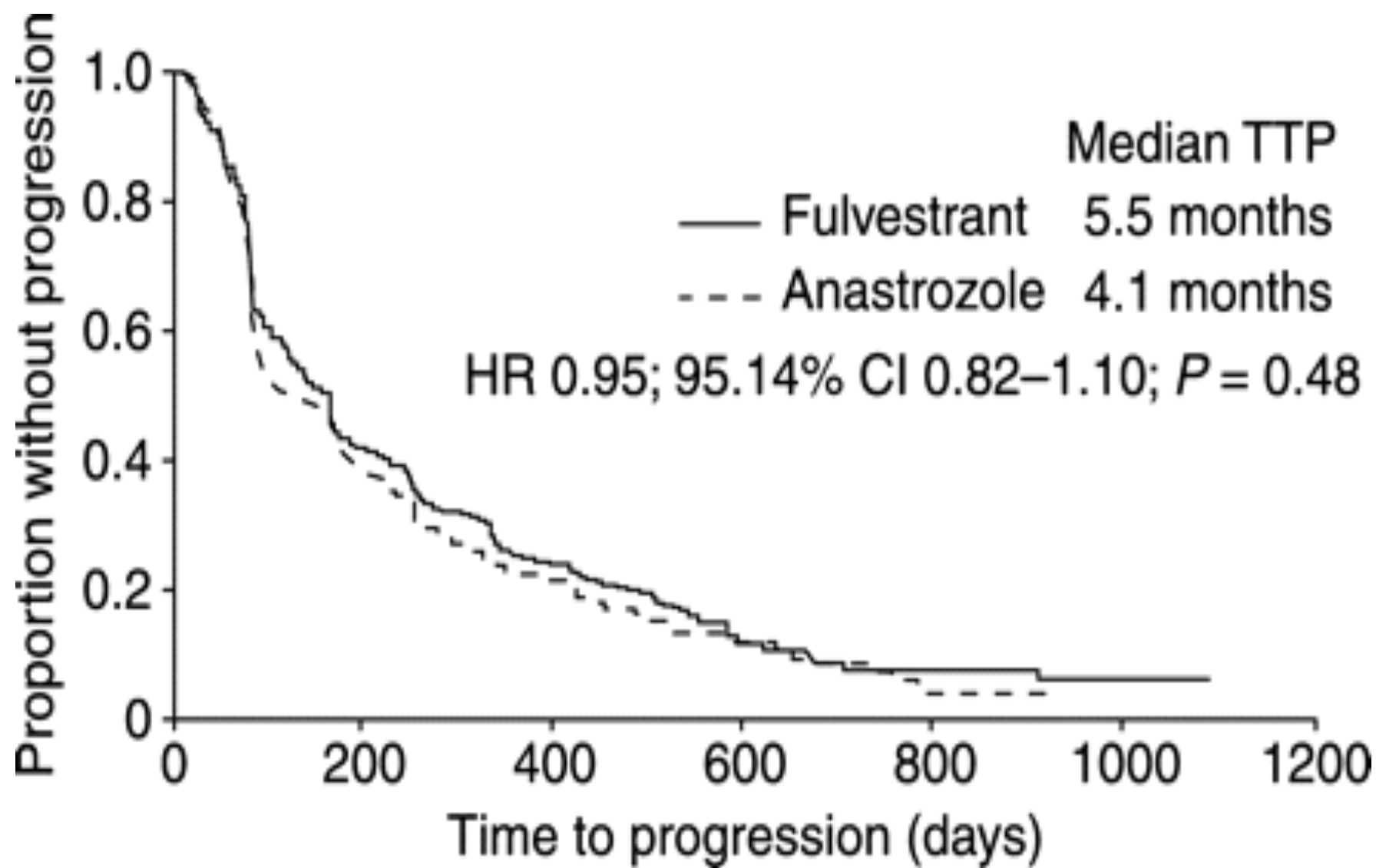
- 400 patientes ménopausées en deuxième ligne de traitement
- 16,8 mois de médiane de suivi

	Fulvestrant	Anastrozole	p
TTP	5,4 m	3,4 m	0,43
TR	17,5%	17,5%	
BC	42,2%	36,1%	0,26
Durée réponse	19 m	10,8 m	

Fulvestrant versus Anastrozole: résultats de deux études regroupées

- Un essai mené en Europe en Australie et en Afrique du sud, l'autre aux USA
- Même schéma: progression sous hormonothérapie, 851 patientes ménopausées

	Fulvestrant	Anastrozole	p
TTP	5,5 m	4,1 m	
TR	19,2%	16,5%	0,32
BC	43,5%	40,9%	0,43
Durée réponse	14,3 m	13,7 m	



Effets indésirables

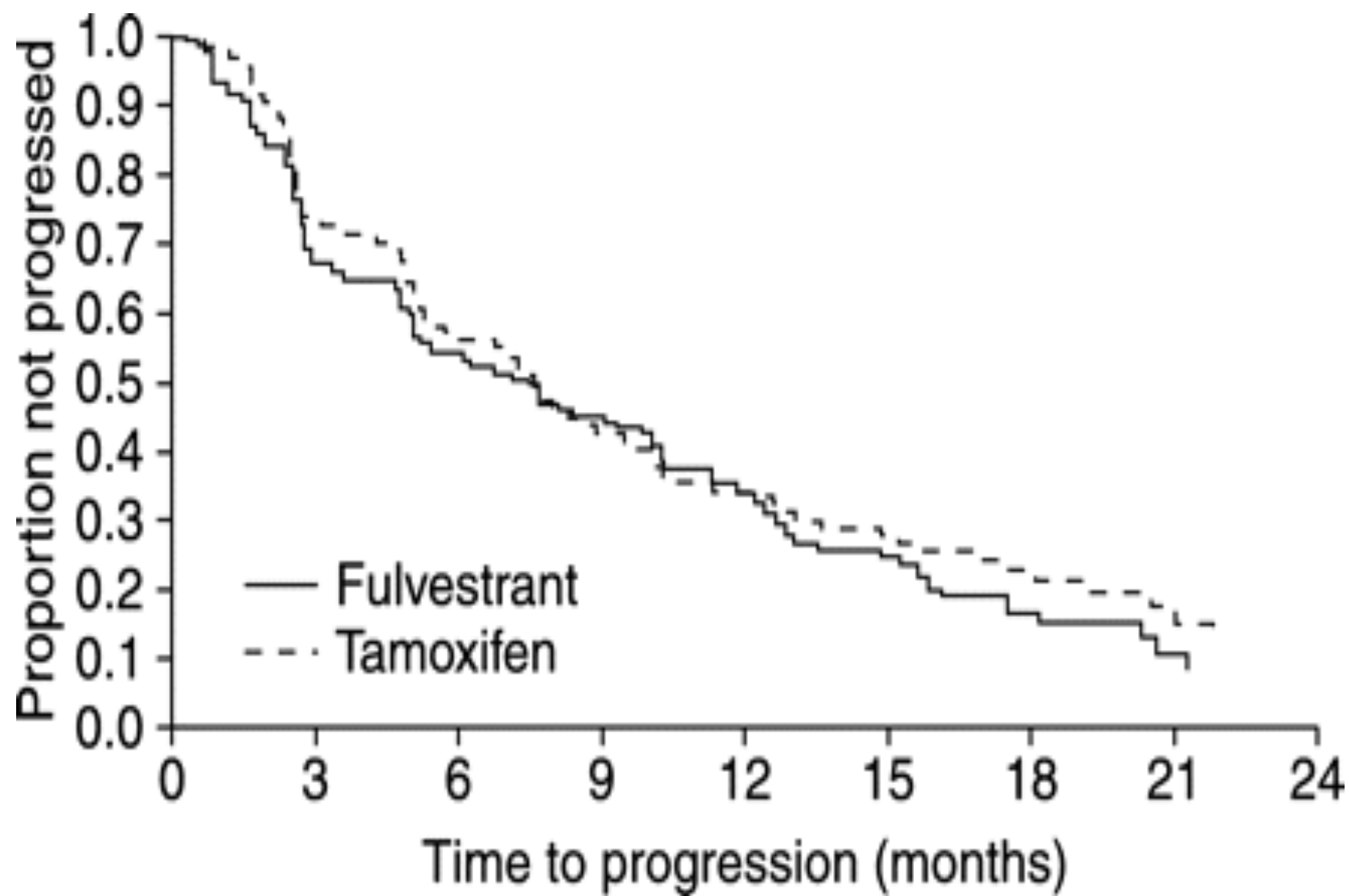
Évènements	Fulvestrant	Anastrozole	P
Troubles GI	46,3%	43,7%	0,53
BVM	21%	20,6%	0,91
Arthralgies	5,4%	10,6%	0,0036
Thrombo-embolies	3,5%	4%	0,68
Inf. urinaires	7,3%	4,3%	0,06
vaginite	2,6%	1,9%	0,51
Prise de poids	0,9%	1,7%	0,35

Robertson JF, Cancer 2003; 98: 229-38

Fulvestrant vs Tamoxifène

- Essai randomisé comparant Fulvestrant + placebo versus Tamoxifène plus placebo chez 274 patientes en **première ligne** métastatique majoritairement RE +
- 14,5 mois de médiane de suivi
- Temps sans progression: 6,8 versus 8,3 mois
HR = 1,18 (0,98-1,44)
- Taux de réponse: 31,6% vs 33,9%
- Bénéfice clinique: 54,3% vs 62% p= 0,02
- Durée de la réponse: 17,3 vs 19,8 mois
- Pas d'équivalence d'efficacité démontrée

Howell A JCO, 2004; 22:1605-13



Fulvestrant versus Tamoxifène

- Analyse (prévue) restreinte aux patientes avec une tumeur RE+ et/ou RP +
- Temps sans progression 8,2 vs 8,3 mois
- Bénéfice clinique: 57,1 vs 62,7 % (ns)
- Taux de réponse: 33,2 vs 31,1% (ns)
- SI RE+ ET RP+:
 - TSP = 11,4 versus 8,5 mois (HR = 0,85 IC: 0,63-1,15)

Fulvestrant versus Tamoxifène: effets indésirables

	Fulvestrant	Tamoxifène	p
Gastro-intestinaux	37,1%	43,2%	0,16
BVM	17,7%	24,7%	0,05
Vaginite	3,9%	6,3%	0,26
Thrombo-embolies	5,8%	3,3%	0,22

Howell A, JCO, 2004; 22:1605-13

Fulvestrant versus Exemestane après progression sous IA non stéroïdiens

- 693 patientes, 60% en 3^{ème} ligne

	Fulvestrant	Exemestane	p
TTP	3,7 m	3,7m	
TR	7,4%	6,7%	0,736
BC	32,2%	31,5%	0,853
Durée BC	9,3 m	8,3 m	

Fulvestrant versus Exemestane après progression sous IA non stéroïdiens

- Analyse des patientes avec des métastases viscérales

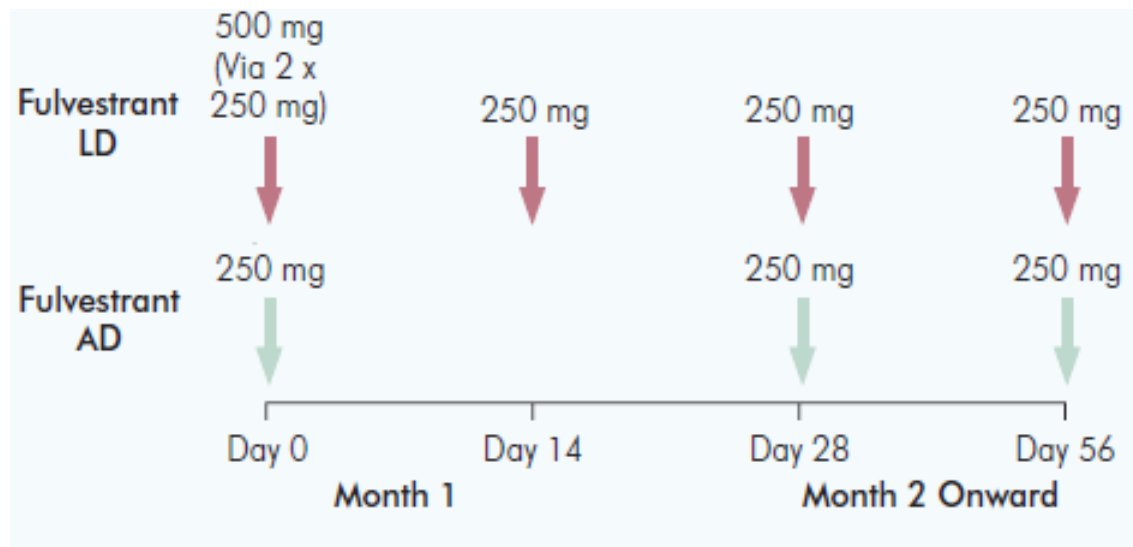
	Fulvestrant	Exemestane	p
TTP	3,1 m	2,8 m	
TR	7,1%	4,4%	0,25
BC	29,1%	27,2%	0,68
Durée BC	9,9 m	8,1 m	

Fulvestrant versus autre hormonothérapie: une méta-analyse

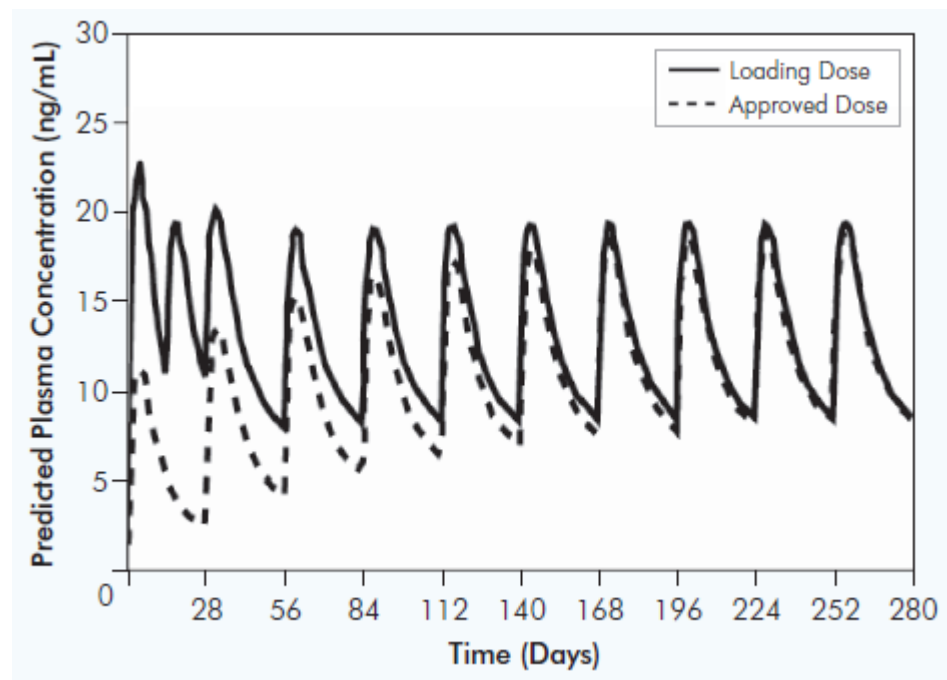
- 4 essais repris comportant 2125 patientes
- Survie globale: HR = 1,047 (0,688-1,592)
- TTP: HR = 0,994 (0,691-1,431)
- Taux de réponse: HR = 0,949 (0,736-1,224)
- Bénéfice clinique: HR = 1,044 (0,828-1,315)
- Davantage d'arthralgies pour les autres
hormonothérapies OR=0,621 (0,424-0,909)
p = 0,014

Fulvestrant

- Équivalence d'efficacité avec l'exemestane après échappement à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien
- Équivalence d'efficacité en deuxième ligne métastatique avec l'anastrozole
- Pas de bénéfice en première ligne par rapport au tamoxifène
 - Or l'anastrozole est plus efficace que le tamoxifène!?
 - L'important c'est la dose??



Étude EFFECT:
 concentration souhaitée
 obtenue en un mois avec
 la dose de charge contre
 3 à 6 mois avec la dose
 AMM



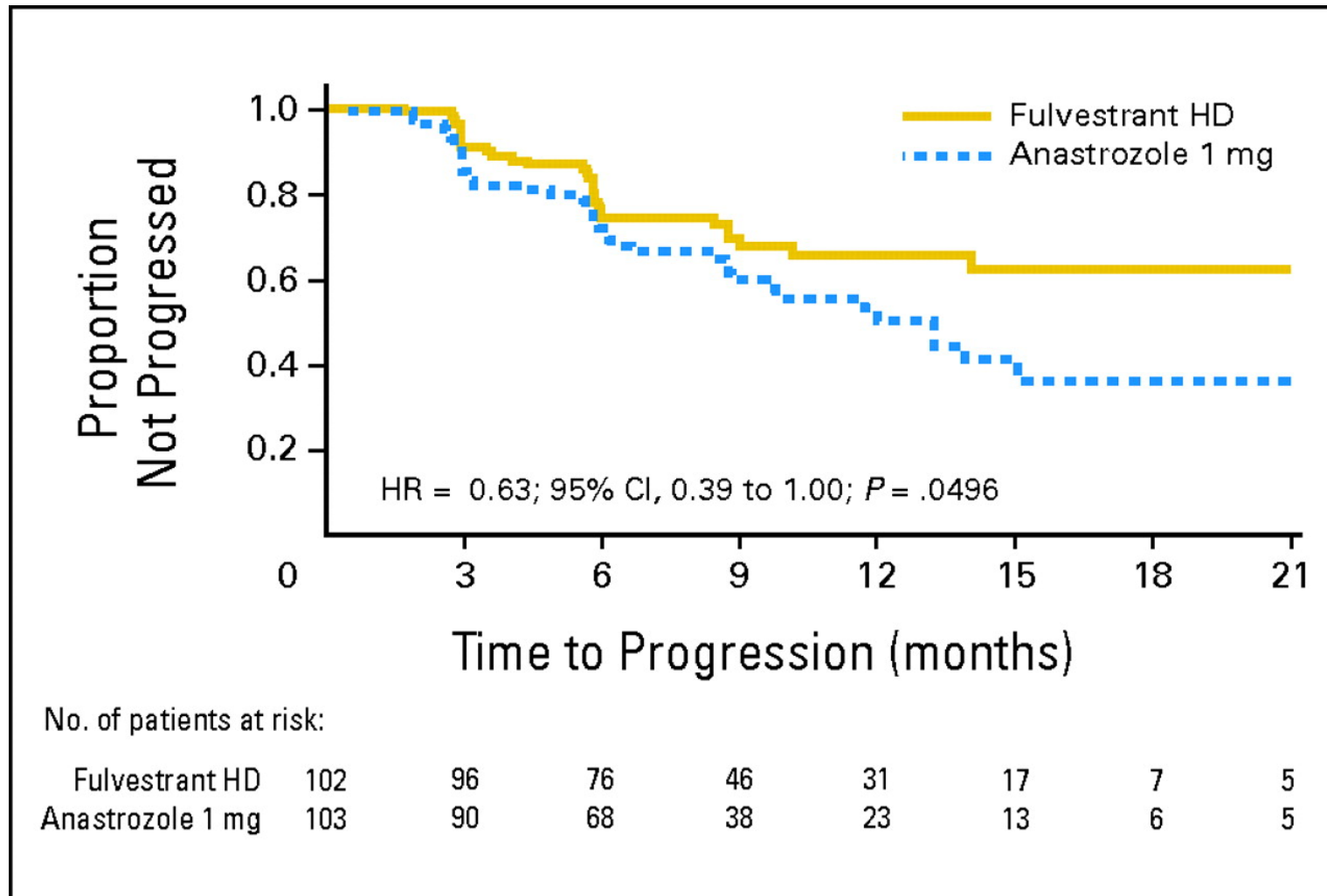
Étude FINDER

- 144 patientes randomisées entre:
 - DS: 250 mg IM/28j
 - DC: 500 mg J0 puis 250 mg J14, J28 puis tous les mois
 - FD: 500 mg J0, J14, J28 puis tous les mois
- Taux de réponse:
 - DS: 8,5% (2,4-20,4), DC: 5,9% (1,2-16,2), FD: 15,2% (6,3-28,9) (NS)
- Bénéfice clinique:
 - DS: 31,9% (19-47), DC: 47,1% (32,9-61,5), FD: 47,8% (32,9-63,1) NS

Fulvestrant 500 versus Anastrozole: (étude FIRST) en première ligne

- Étude de phase II randomisée (205 patientes)
- Taux de réponse: 36% versus 35%
 - OR = 1,03 (0,56-1,87)
- Bénéfice clinique: 72,5% versus 67%
 - OR = 1,30 (0,72- 2,38)
- Temps jusqu'à progression:
 - HR = 0,63 (0,39-1,00) p= 0,0496
 - Médiane de 14,2 mois sous anastrozole et non atteinte sous Fulvestrant

Étude FIRST (Fulvestrant HD versus Anastrozole)



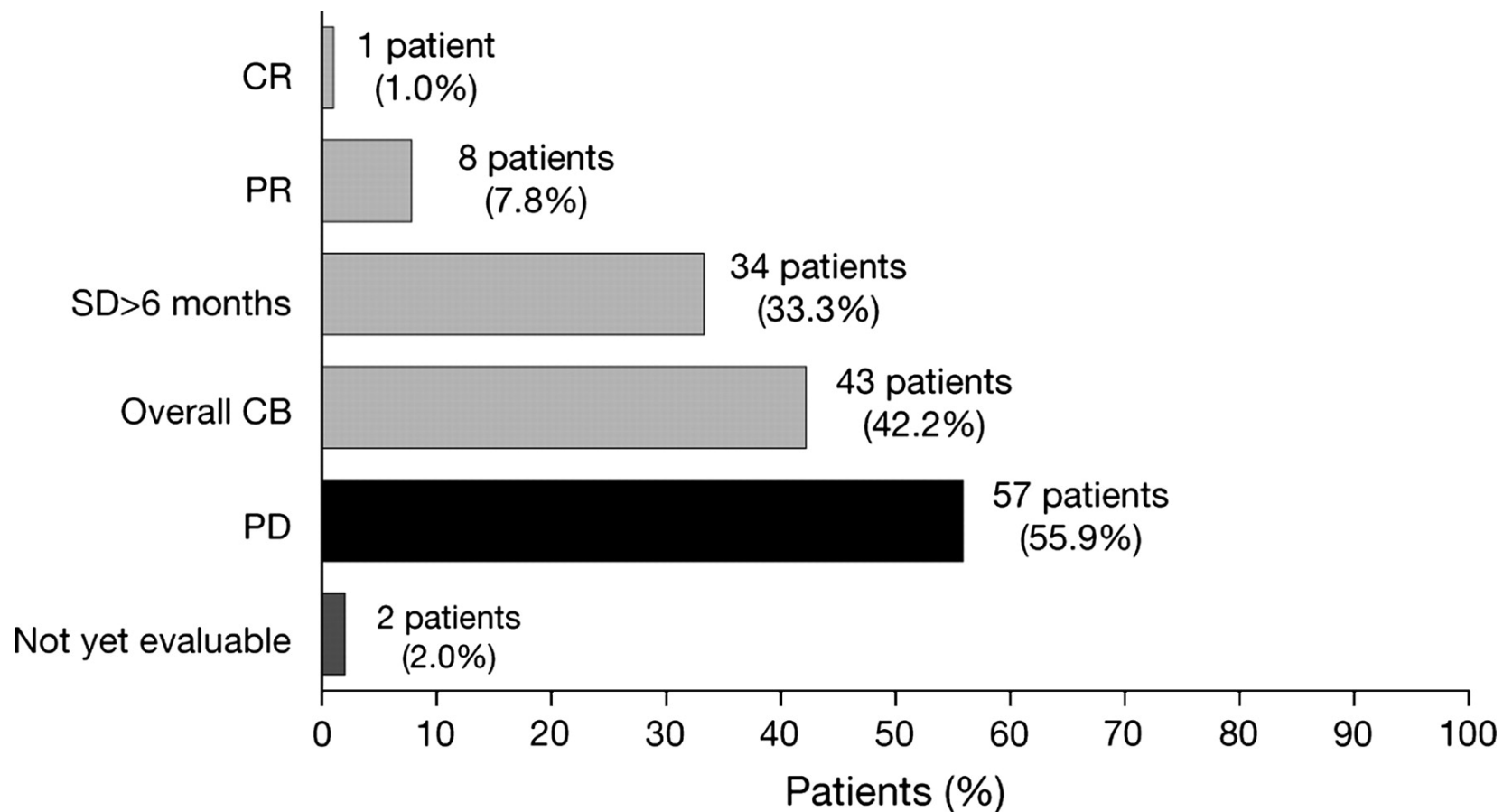
Étude CONFIRM

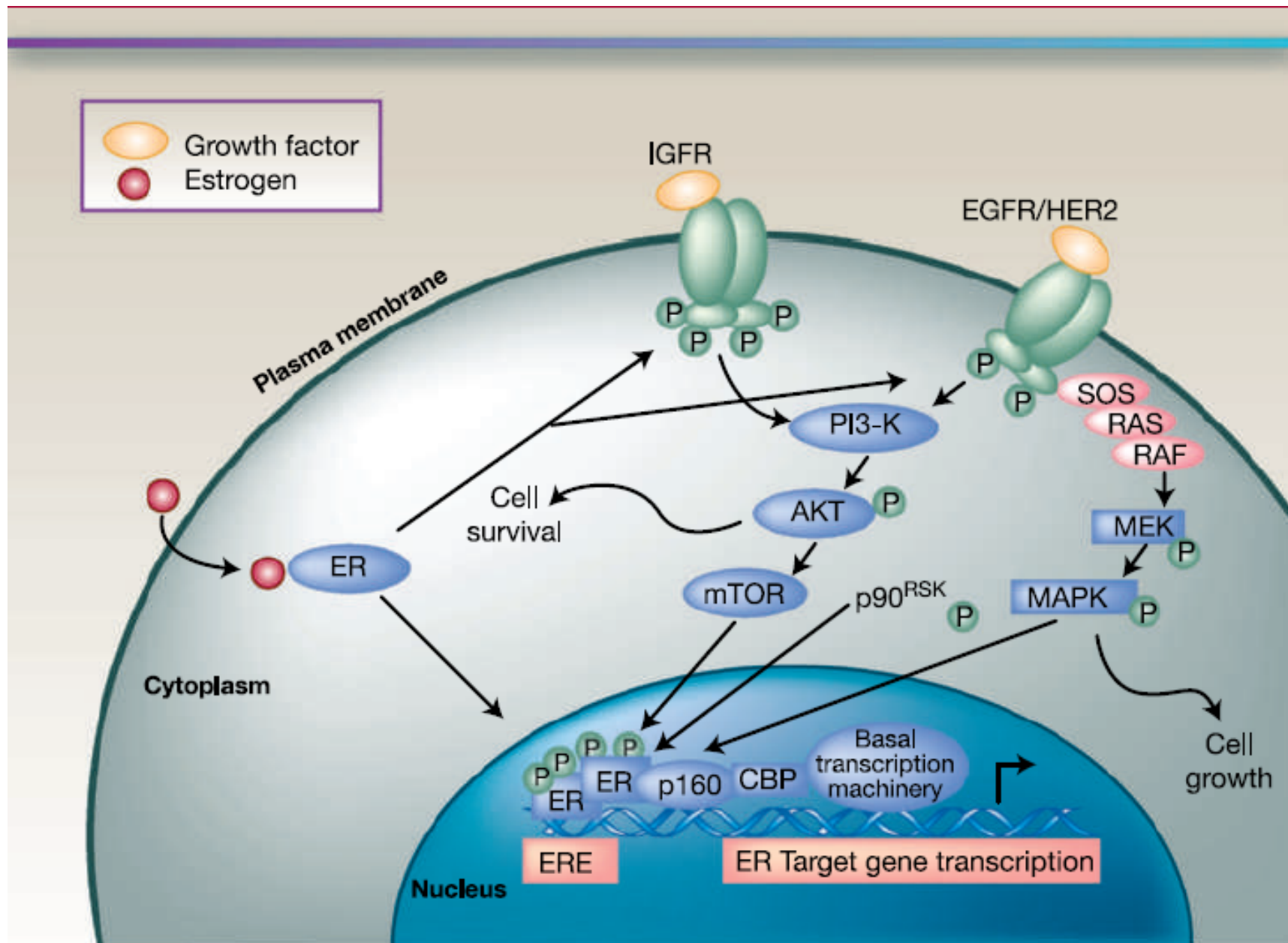
- Étude randomisée, 736 patientes ménopausées métastasées progressant sous hormonothérapie (tamox ou IA)
- 250 mg ou 500 mg
- TTP: HR = 0,80 (0,68-0,94) p = 0,006
- 6,5 versus 5,5 mois
- TR: 13,8% versus 14,6% ns
- BC: 45,6% versus 39,6%
- SG: 25,1 m versus 22,8 mois HR = 0,84 (0,69-1,03)
- Pas de différence de toxicité

Fulvestrant et HER2

- Étude rétrospective
- 102 patientes avec un cancer du sein métastasé
Cerb2 +++, RE+ RP+ (55,9%), RE+ RP- (29,4%)
- 3 lignes thérapeutiques antérieures, 42% prétraitées
par trastuzumab , 5 traitées par trastuzumab
simultané
- Taux de réponse: 8,8%
- Bénéfice clinique: 42,2%

Fulvestrant et CerbB2





Développement

- Études en cours:
 - Association inhibiteurs de l'aromatase + fulvestrant (efficacité démontrée in vivo) étude de phase III: SoFEA: après progression sous IA, fulvestrant + anastrozole versus fulvestrant seul
 - 2 phases III (FACT, SWOG SO226) : Anastrozole + Fulvestrant versus Anastrozole seul
 - Association à des « réverseurs » d'hormonorésistance anti mTOR, anti EGF...

Conclusion

- Le fulvestrant est une arme supplémentaire dans le traitement des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastasé
- Il est majoritairement utilisé après échec des autres hormonothérapies
- La dose optimale est probablement plus importante que celle retenue pour l'AMM qui vient d'ailleurs d'être modifiée

Conclusion

- La dose optimale a été modifiée le 16/03/2010 par la commission européenne: « Faslodex (fulvestrant) 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 traitements par anti-estrogènes »
- La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale

Je vous remercie

