



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 janvier 2007

FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 30 comprimés : 341 474-2

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

létrozole

Liste I

Date de l'AMM : 24 juillet 1996 - Rectificatifs du 21/02/2001 - 14/03/05 – 15/05/2006

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication
« Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

létrozole

1.2. Indications

- Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.

- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.

- Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.

- Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.

L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

1.3. Posologie

La dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Dans le cadre du traitement adjuvant, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 5 ans ou jusqu'à la rechute de la tumeur. L'expérience clinique disponible dans cette indication est de 2 ans (la durée médiane du traitement est de 25 mois) .

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L02 : THERAPEUTIQUE ENDOCRINE
L02B : ANTIHORMONES ET APPARENTES
L02BG : INHIBITEURS ENZYMATIQUES
L02BG04 : Létrozole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison (traitement adjuvant)

Autres inhibiteurs de l'aromatase:

- ARIMIDEX (anastrozole) Indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs en traitement adjuvant.

- AROMASINE (exemestane) indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- NOLVADEX (tamoxifène) et ses génériques
- Les cytotoxiques ayant l'indication du traitement adjuvant du cancer du sein.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier s'appuie sur une étude clinique BIG1-98 de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé létrozole (FEMARA) 2,5 mg/j au tamoxifène (NOLVADEX) 20 mg/j dans le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone) chez la femme ménopausée.

Cette étude publiée¹ a débuté en mars 1998 et a comparé 5 ans de monothérapie par Fémara à 5 ans de monothérapie par tamoxifène . Elle a été amendée en Avril 1999 pour proposer 4 groupes de randomisation entre : Fémara pendant 5 ans, tamoxifène pendant 5 ans, un traitement séquentiel par Fémara pendant 2 ans suivi de tamoxifène pendant 3 ans, ou tamoxifène pendant 2 ans suivi de Fémara pendant 3 ans.

groupes A et B (mars 98) :

- A : tamoxifène pendant 5 ans
- B : létrozole pendant 5 ans

groupes A, B , C et D (avril 99)

- C : tamoxifène pendant 2 ans suivi de létrozole pendant 3 ans
- D : létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans

Ainsi, de mars 1998 à mars 2000, 1835 patientes ont été randomisées entre 5 ans de traitement adjuvant par létrozole ou tamoxifène, et d'avril 1999 à mai 2003, 6193 femmes supplémentaires ont été randomisées entre un des 4 groupes de traitement.

L'analyse principale prévue par le protocole a comparé les 2 groupes de patientes traitées initialement par létrozole ou par tamoxifène, c'est à dire à la fois les patientes assignées à recevoir une monothérapie de 5 ans de létrozole ou de tamoxifène (groupes A et B) et les patientes des groupes de traitement séquentiel (groupes C et D) pour lesquelles les événements et le suivi n'ont été pris en compte qu'à partir de la randomisation jusqu'à au plus tard 30 jours après le changement protocolaire de traitement.

L'analyse du traitement en monothérapie versus les traitements d'hormonothérapie séquentielle n'est pas encore disponible (le nombre d'événements nécessaires n'était pas encore atteint).

Critère principal : survie sans maladie, définie comme le délai entre la randomisation et la survenue du premier événement loco-régional ou une récurrence à distance (métastases) de la tumeur primitive, le développement d'un cancer du sein controlatéral invasif, l'apparition d'une seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, ou le décès de toute cause.

Critères secondaires : survie globale², survie sans maladie systémique (délai entre la randomisation et une récurrence systémique excluant les rechutes locales et les cancers du sein controlatéral), localisation de la première rechute /métastase, incidence des cancers invasifs du sein controlatéral, incidence des seconds cancers non mammaires, causes des décès sans rechute, tolérance.

¹ Thürlimann B et al, for the Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. N Engl J Med 2005;353:2747-57.

² définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 61 ans.

L'expression tumorale des récepteurs hormonaux était présente chez toutes les patientes.

Une chimiothérapie adjuvante avait été instaurée près la chirurgie dans un quart des cas.

La durée médiane de suivi des patientes a été de 26 mois. Le létrozole a été administré à 4003 patientes et tamoxifène à 4007 patientes.

Le taux de survie sans maladie (critère principal) a été de 91,2% dans le groupe létrozole versus 89,3% dans le groupe tamoxifène correspondant à une réduction du risque relatif de 19% (RR = 0,81 [0,70 - 0,93] ; p = 0,003).

Le taux de survie sans maladie estimé à 5 ans a été de 84% dans le groupe létrozole et de 81,4% dans le groupe tamoxifène.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes sur la survie globale.

La réduction du risque relatif de survie sans récurrence à distance (métastases) a été améliorée de 27% dans le groupe létrozole (RR = 0,73 [0,60 ; 0,88] ; p = 0,001) et celle de la survie sans maladie systémique de 17% (RR = 0,83 [0,72 ; 0,97] ; p = 0,02).

Il n'a pas été observé entre les traitements de différence significative en termes de réduction du risque de cancer du sein invasif controlatéral.

Une analyse exploratoire de la survie sans maladie en fonction du statut ganglionnaire a montré que létrozole était significativement supérieur au tamoxifène sur la réduction du risque de rechute chez les patientes avec un statut ganglionnaire positif (RR = 0,71 [0,59 - 0,85] ; p = 0,0002). et chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (RR= 0,72 [0,55 ; 0,95], p = 0,0178). La réduction du risque de récurrence chez les patientes ayant une tumeur exprimant les récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone et traitées par létrozole a été de 20% en comparaison à celles traitées par tamoxifène (RR = 0,80 ; [0,69 – 0,92] ; p=0,002).

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans le groupe létrozole ont été les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les arthralgies, la prise de poids et les nausées.

L'insuffisance cardiaque a été rapportée dans 0,9% des cas dans le groupe létrozole et dans 0,4% des cas dans le groupe tamoxifène.

L'ostéoporose a été rapportée dans 2,2% dans le groupe létrozole et dans 1,2% des cas dans le groupe tamoxifène. Les taux de fractures ont été de 7,1% dans le groupe létrozole et de 5,7% dans le tamoxifène.

Les accidents thromboemboliques ont été observés avec une fréquence de 1,5% dans le groupe létrozole et de 3,2% dans le groupe tamoxifène.

Parmi les patientes qui présentaient une valeur normale à l'entrée dans l'étude du taux sérique de cholestérol total, des augmentations du cholestérol total supérieures à 1,5 fois la normale ont été observées chez 5,4% des patientes du groupe létrozole et de 1,1% dans le groupe tamoxifène.

3.3. Conclusion

Dans une étude randomisée en double aveugle versus tamoxifène en traitement adjuvant d'un cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux chez la femme ménopausée, FEMARA a augmenté le taux de survie sans maladie (critère principal) de 1,9% (91,2% contre 89,3%) correspondant à une réduction du risque relatif de récurrence de 19%, $p=0,003$).

Il n'a pas été observé de différence significative sur la survie globale entre les deux groupes. La réduction du risque relatif de survie sans récurrence à distance (métastases) a été améliorée de 27% dans le groupe létrozole (RR = 0,73 [0,60 ; 0,88]; $p = 0,001$) et celle de la survie sans maladie systémique de 17% (RR = 0,83 [0,72 ; 0,97]; $p = 0,02$).

En termes de tolérance, l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été de 0,9% des cas dans le groupe létrozole et de 0,4% des cas dans le groupe tamoxifène, les taux de fractures ont été de 7,1% dans le groupe létrozole et de 5,7% dans le tamoxifène et les taux des accidents thromboemboliques ont été de 1,5% dans le groupe létrozole et de 3,2% dans le groupe tamoxifène.

La comparaison indirecte des deux inhibiteurs de l'aromatase prescrits d'emblée durant cinq ans dans le contexte de l'hormonothérapie adjuvante (étude BIG 98 pour létrozole et étude ATAC pour l'anastrozole) semble délicate, la médiane de suivi étant moindre dans l'essai BIG (26 mois) que dans l'essai ATAC (48 mois pour les données évaluées par la Commission en 2004).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de FEMARA est important ;
Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses dans cette extension d'indication ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le cancer du sein représente un fardeau de santé publique majeur. Dans la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, ménopausées, susceptibles de bénéficier de FEMARA en traitement adjuvant, le fardeau est important.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre du plan cancer.

Au vu des données disponibles, il est attendu de FEMARA, au même titre que son comparateur direct ARIMIDEX, un impact faible sur la réduction de la morbidité liée au cancer du sein, par rapport au tamoxifène. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la réduction de la mortalité.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour FEMARA dans cette extension d'indication. Cet intérêt peut être quantifié comme faible, au même titre que celui apporté par ARIMIDEX dans cette indication.

Le service médical rendu par FEMARA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FEMARA partage avec ARIMIDEX une ASMR modérée (de niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au tamoxifène dans l'indication traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Après un traitement loco-régional adapté associant chirurgie et radiothérapie, un traitement adjuvant systémique doit être envisagé en fonction de la classification de Saint Gallen³ :

- hormonothérapie anti-oestrogène en présence de récepteurs hormonaux positifs (ER et/ou PR positive) chez les patientes ménopausées et pré-ménopausées, associées chez ces dernières à une castration chimique.
- chimiothérapie chez toutes les N+ (présence d'atteinte ganglionnaire) et chez les N- (absence d'atteinte ganglionnaire) si le diamètre de la tumeur est ≥ 2 cm ou le grade histopronostic Scarff Bloom Richardson (SBR) >1 ou l'âge < 35 ans.

Chez les patientes ménopausées devant recevoir une chimiothérapie et en présence de récepteurs hormonaux positifs, une association séquentielle de chimiothérapie et d'hormonothérapie est recommandée et le bénéfice de ces traitements étant additif. Le tamoxifène a été longtemps la référence dans cette indication.

L'essai ATAC⁴ a montré que la prescription d'un inhibiteur d'aromatase (anastrozole) en adjuvant chez la femme ménopausée présentant un cancer du sein hormonodépendant

³ Journal of Clinical Oncology, Vol 19, Issue 18, 2001: 3817-3827

ayant ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie augmentait la survie sans rechute par rapport au tamoxifène seul pendant 5 ans.

De la même façon, l'utilisation de létrozole⁵ et d'exémestane⁶ associés au tamoxifène sur un mode séquentiel prolonge la survie sans récurrence par rapport à 5 ans de tamoxifène seul. Cependant on ne connaît pas encore le résultat de la comparaison d'un traitement séquentiel par rapport à un inhibiteur d'aromatase institué d'emblée durant 5 ans.

En conclusion, létrozole (FEMARA) est une alternative à l'anastrozole (ARIMIDEX) dans l'hormonothérapie adjuvante des patientes ménopausées ayant un cancer du sein non métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (ER et/ou PR).

4.4. Population cible

En 2000, le nombre de cas incidents de cancer du sein a été de 42 000⁷. Le nombre de cas survenant chez des femmes ménopausées peut être approché par le nombre de cas touchant les femmes de plus de 50 ans : 32 000.

Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein étant de 2,4% par an, on peut estimer en 2005 à 36 000 le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme ménopausée.

5% à 15%⁸ des patientes étant diagnostiquées d'emblée au stade métastatique, on peut considérer que 85 à 95% des femmes ayant un cancer du sein ont une indication de traitement adjuvant.(excluant le stade avancé) après un traitement locorégional, soit de 30 000 à 34 000 patientes ménopausées en 2005.

Le taux moyen de récepteurs hormonaux (RH+) dans la population des femmes atteintes d'un cancer du sein étant de l'ordre de 80%,⁹ ¹⁰ on peut estimer entre 24 000 et 27 000 le nombre de femmes ménopausées (RH+) ayant un cancer du sein et pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

La population cible de FEMARA dans cette extension d'indication serait de l'ordre de 24 000 à 27 000 cas par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁴ Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. The Lancet - Vol. 359, Issue 9324, 22 June 2002, Pages 2131-2139

⁵ J Natl Cancer Inst. 2005 Sep 7;97(17):1262-63

⁶ N Engl J Med. 2004 Mar 11;350(11):1081-92

⁷ « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2002 », INVS, octobre 2003

⁸ Francim/ enquête FNCLCC

⁹ Mann GB et al. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):5148-54.

¹⁰ Colozza M, Larsimont D, Piccart MJ. Progesterone receptor testing: not the right time to be buried. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3867-8