

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
2 décembre 2015****FEMARA 2,5 mg, comprimé****B/30 (CIP : 34009 341 474 2 5)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	létrazole
Code ATC (2013)	L02BG04 (inhibiteur de l'aromatase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu de la transposabilité non assurée des données issues de l'étude pivot en raison de l'absence de prise en compte du statut HER2 et de l'éligibilité à la chimiothérapie dans l'inclusion des patientes, la Commission considère que FEMARA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge de ces patientes.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein RH+ HER2- lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée, FEMARA représente un traitement néoadjuvant de première intention au même titre que les autres inhibiteurs de l'aromatase.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 27/07/1996 (reconnaissance mutuelle) ; Extension d'indication : 29/04/2013.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Thérapie endocrine L04A Antagoniste des hormones et apparenté L04AB Inhibiteur de l'aromatase L02BG04 létrozole

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité FEMARA (létrozole) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités dans l'extension d'indication : « traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée ».

Cette extension d'indication fait suite à une procédure européenne visant à harmoniser les RCP des spécialités à base de létrozole au sein des pays membres de l'EMA¹. Le létrozole disposait déjà de cette indication dans certains pays (Chypre, Malte, Slovaquie, Ukraine, et Estonie), elle est désormais reconnue dans l'ensemble des pays membres.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

- « Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le 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 après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.
- **Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.**

¹ Assessment report n°EMA/247448/2012 22/05/2012.

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

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Fémara est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée. Chez les patientes présentant un cancer du sein avancé ou métastatique, le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression manifeste de la maladie.

En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le traitement par Fémara doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à rechute de la maladie, selon ce qui survient en premier. En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

En traitement néoadjuvant, le traitement par Fémara peut être poursuivi pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction tumorale optimale. En cas de réponse insuffisante, il convient d'arrêter le traitement par Fémara, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention du cancer du sein réside dans la chirurgie parfois associée à un traitement systémique adjuvant selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux. En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie. Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Aucune spécialité ne dispose actuellement d'une AMM en situation néoadjuvante du cancer du sein RH+ HER2-, il est donc nécessaire de disposer de médicaments dans cette indication.

Bien que n'ayant pas une AMM spécifique en situation néoadjuvante, la chimiothérapie est recommandée et utilisée dans cette indication. Chez les femmes ménopausées, lorsque la celle-ci n'est pas adaptée (contre-indication, refus de la patiente...) les inhibiteurs de l'aromatase (ARIMIDEX, anastrozole et AROMASINE, exemestane) sont utilisés et font l'objet de recommandations^{2 3 4 5}.

Disposer d'un médicament ayant une AMM dans le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein RH+ HER2- lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée et ayant démontré sa supériorité versus ARIMIDEX (anastrozole) et AROMASINE (exemestane), permettrait de mieux couvrir ce besoin thérapeutique.

² RPC NICE SAINT-PAUL de VENCE 2011 : les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire). Oncologie 2011; 13: 658-80

³ NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Breast cancer. 2014.

⁴ Sikov WM et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer: rationale, pretreatment evaluation, and therapeutic options. Literature review, UpToDate. Septembre 2015.

⁵ Senkus E et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26: V8-V30

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication. D'après les recommandations, lorsqu'un traitement néoadjuvant par homonothérapie est instauré, les inhibiteurs de l'aromatase doivent être privilégiés chez les femmes ménopausées^{2; 3}. A titre informatif, les autres inhibiteurs de l'aromatase disponibles en France sont ARIMIDEX (anastrozole) et AROMASINE (exemestane).

06.2 Autres technologies de santé

Néant.

► Conclusion

FEMARA étant le seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication, il n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Date	Indication
Pays membres de l'EMA	31/03/2012 (avis favorable du CHMP)	Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.
Japon	22/01/2006	Cancer du sein chez la femme ménopausée.
USA	Non	/
Canada	Non	/

La prise en charge de FEMARA dans cette nouvelle indication est en cours d'évaluation dans les pays membres de l'EMA. Par ailleurs, la spécialité FEMARA n'était pas auparavant pris en charge dans les pays où elle disposait de cette l'indication avant l'harmonisation européenne (Malte, Chypre, Slovaquie, Ukraine et Estonie).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé les études ayant été évaluées par l'EMA pour l'harmonisation de cette indication à tous les pays membres, il s'agit de :

- de deux études pilotes (non détaillés dans cet avis en raison de leur faible niveau de preuve),
- d'une étude de phase III comparative versus tamoxifène et d'une étude de phase IV non comparative rapportées ci-dessous.

8.1.1 Etude de phase III comparative versus tamoxifène

	Etude P024 (Ellis et al ⁶)
Objectif principal de l'étude	Déterminer l'activité anti tumorale du létrozole 2,5 mg versus du tamoxifène 20 mg une fois par jour chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR + non traitées au préalable.
Méthode	Etude comparative versus tamoxifène, randomisée en double aveugle.
Population étudiée	Patientes ménopausées avec un cancer du sein invasif sans métastases (T2-T4a, b, c, N0-N2, M0) ER et/ou PR positif, non opérable ou non éligible à une chirurgie conservatrice (le statut HER2 n'a pas été discuté pour l'inclusion).
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patiente déjà traitée par létrozole ou tamoxifène ;- pathologie endocrinienne ou cardiaque non contrôlée ;- tumeur bilatérale ;- patiente éligible à une chirurgie conservatrice ;- tumeur inflammatoire ou métastasée ;- autre pathologie maligne ;- traitement concomitant par corticoïdes.
Groupes de traitement	Les patientes ont été randomisées (1 :1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none">- soit du létrozole 2,5 mg par jour pendant 4 mois ;- soit du tamoxifène 20 mg par jour pendant 4 mois. Après 4 mois de traitement, une chirurgie était proposée, le choix du traitement adjuvant a été laissé à la discrétion de l'investigateur.
Déroulement de l'étude	Les patientes ont été suivies une fois par mois pendant les 4 premiers mois (avant la chirurgie) puis une fois par an pendant la phase de suivi (jusqu'à 5 ans).
Critère de jugement principal	Pourcentage de réponse clinique objective défini comme le pourcentage de patients ayant eu une réponse complète (RC=absence de maladie mesurable) <u>ou</u> partielle (RP=réduction d'au moins 65% du volume tumoral).
Parmi les critères de jugement secondaires	Pourcentage de patientes ayant bénéficiées d'une chirurgie conservatrice après les 4 mois de traitement. Pourcentages de RP et de RC évalués par mammographie et scanner.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Partant de l'hypothèse que le pourcentage de réponse clinique objective serait de 65% dans le groupe létrozole, le recrutement de 300 patientes randomisées en deux groupes était nécessaire pour mettre en évidence une différence de 15% sur le critère principal au risque d'erreur de 5% et avec une puissance de 80%. Le calcul du nombre de sujet nécessaire a également été basé sur l'hypothèse que 50% des patientes du groupe tamoxifène serait éligibles à une chirurgie conservatrice. Ainsi, le recrutement de 200 patientes randomisées en deux groupes était nécessaire pour mettre en évidence une différence de 20% sur ce critère secondaire au risque d'erreur 5% et avec une puissance de 80%.
Analyse statistique	La randomisation a été stratifiée selon la taille de la tumeur (T2 vs >T2) et par invasion

⁶ Ellis MJ et al. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat 2007;105:33-43

RESULTATS :**1) Population de l'étude :**

Un total de 337 patientes a été inclus dans cette étude (162 dans le groupe létrozole et 175 dans le groupe tamoxifène) parmi lesquelles 13 ont été exclues de l'analyse ITT (tumeur non confirmée histologiquement ou non-respect des bonnes pratiques cliniques majoritairement). L'analyse des critères de jugement a donc été effectuée sur 324 patientes (154 dans le groupe létrozole et 170 dans le groupe tamoxifène).

Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été plus important dans le groupe tamoxifène (n=41) que dans le groupe létrozole (n=23), la raison principale a été la progression de la maladie (cf. tableau 1).

Tableau 1 : populations d'analyses et arrêts prématurés de traitements

	Groupe létrozole	Groupe tamoxifène
Population Randomisée, n	162	175
Population ITT, n	154	170
Motifs d'exclusion :		
<i>Tumeur non confirmée histologiquement</i>	4	0
<i>Exclu pour bonne pratique clinique</i>	4*	5
<i>Non traitée</i>	1	0
Patientes ayant arrêté le traitement, n	23	41
<i>Evénement indésirable</i>	1	3
<i>Progression de la maladie</i>	13	21
<i>Retrait du consentement</i>	3	5
<i>Violation du protocole</i>	3	8
<i>Autre</i>	3	7
Population d'analyse pour la tolérance, n	157	170

* dont une patiente également exclue pour tumeur non confirmée histologiquement.

Les patientes étaient en moyenne âgées de 68 ans dans le groupe létrozole et de 67 ans dans le groupe tamoxifène. Environ 86% des patientes ont été considérées comme éligibles à une mastectomie et 14% comme non opérables. Les caractéristiques en termes de statut hormonal, de stade clinique et histologique étaient similaires entre les deux groupes.

2) Critère de jugement principal : pourcentage de réponse objective

Le pourcentage de réponse objective (RC + RP) déterminé par examen clinique (palpation) a été significativement plus élevé dans le groupe létrozole (55%) que dans le groupe tamoxifène (36%) ($p < 0,001$) : OR = 2,23 IC 95% = [1,43 ; 3,50] (cf. tableau 2).

3) Critères de jugement secondaires

Le pourcentage de chirurgie conservatrice effectuée a été significativement plus élevé dans le groupe létrozole (45%) que dans le groupe tamoxifène (35%), $p = 0,022$ (cf. tableau 2).

Les résultats inhérents aux autres critères de jugement secondaires sont également rapportés à titre indicatif dans le tableau 2.

Tableau 2 : résultats d'efficacité de l'étude P024

	Groupe létrazole N=154	Groupe tamoxifène N=170	p
Pourcentage de réponse objective déterminé par palpation, % (n)	55 (85)	36 (61)	<0,001
RC, % (n)	10 (15)	4 (7)	
RP, % (n)	45 (70)	32 (54)	
Pourcentage de chirurgie conservatrice	45 (69)	34 (59)	0,022
T2, % (n)	61 (47)	52 (47)	
<T2, % (n)	29 (22)	15 (12)	
Pourcentage de réponse objective déterminé par mammographie, % (n)	34 (53)	17 (28)	<0,001
Pourcentage de réponse objective déterminé par échographie, % (n)	35 (54)	25 (43)	0,042

4) Analyse exploratoire selon le statut HER1 et HER2

La positivité des récepteurs HER2 n'a pas été un critère d'exclusion, qui est pourtant un facteur de résistance au tamoxifène. Pour information, 15% des patientes surexprimaient HER1 et HER2. Dans cette population, le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe létrazole (88%) que dans le groupe tamoxifène (22%), OR = 28 IC95% = [4,5 ; 177].

5) Données de suivi

Après la chirurgie, la majorité (>80%) des patientes ont reçues du tamoxifène en thérapie adjuvante (traitement de référence à l'époque). La médiane de suivi a été de 5 années au terme desquelles environ un quart des patientes étaient décédées. Aucune différence en termes de survie sans progression, de survie globale, de pourcentage de rechute ou de métastases n'a été observée entre les deux groupes initiaux.

8.1.2 Etude de phase IV non comparative

METHODOLOGIE :

Il s'agit d'une étude de phase IV non comparative (CFEM345E GB07) réalisée au Royaume-Uni dont l'objectif était de déterminer la durée optimale de traitement néoadjuvant par létrazole pour permettre une chirurgie conservatrice chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein (\geq T2) ER et/ou PR positif non éligible initialement à une chirurgie conservatrice. Le statut HER2 des tumeurs n'a pas été précisé.

Le critère de jugement principal a été le temps jusqu'à éligibilité à une chirurgie conservatrice. Les analyses ont été conduites sur la population ITTm définie comme celle regroupant les patientes ayant suivi le traitement par létrazole pendant au moins 2 mois. Le protocole prévoyait l'inclusion de 300 patientes.

RESULTATS :

Un total de 146 patientes a été inclus dans cette étude. L'âge médian des patientes a été de 74 ans, la majorité avait une maladie au stade IIA (42%) ou IIb (23%).

La population d'analyse du critère principal (ITTm) a été constituée de 139 patientes sur les 146 initialement incluses. La durée médiane de traitement jusqu'à éligibilité à la chirurgie conservatrice a été de 7,7 mois IC 95% = [6,3 ; 8,5]. A la fin de l'étude, 80 (58%) patientes ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice, 25 d'une mastectomie et 33 n'avaient pas eu recours à la chirurgie (cf. tableau 3).

Tableau 3 : détails des chirurgies réalisées

	Total, n= 139
Chirurgie conservatrice, n (%)	80 (58)
Lumpectomie, n (%)	74 (53,2)
Quadrantectomie, n (%)	6 (4,3)
Mastectomie, n (%)	25 (18,0)
Non opérable, n	1
Chirurgie non effectuée, n (%)	33 (23,7)
Effet indésirable, n	4
Refus du patient (mais éligible), n	13
Réponse insuffisante, n	7
Progression de la maladie, n	4
Autre, n	5

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude de phase III comparative versus tamoxifène (P024)

Environ 57% des patients dans les deux groupes de traitement ont eu au moins un événement indésirable (EI) pendant l'étude, dont 1 dans le groupe létrozole et 3 dans le groupe tamoxifène ayant entraînés l'arrêt du traitement.

Huit EI graves sont survenus dans le groupe létrozole (dont 1 considéré comme lié au traitement : embolie pulmonaire) contre 6 dans le groupe tamoxifène (dont 1 considéré comme lié au traitement : érythème polymorphe), cf. tableau 4.

Tableau 4 : EI dans l'étude P024

	Groupe létrozole n=157	Groupe tamoxifène n=170
Tout EI, n (%)	89 (57)	97 (57)
EI grave, n	8	6
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n	1	3

Les EI les plus fréquents (>5%) dans cette étude ont été : des bouffées de chaleur (20% dans le groupe létrozole versus 23% dans le groupe tamoxifène), des nausées (6% versus 8%), des céphalées (8% versus 5%), des fatigues (5% dans les 2 groupes) et des infections virales (3% versus 7%).

8.2.2 Données issues du RCP

Sont rapportés dans le tableau ci-dessous les effets indésirables très fréquemment (>10%) et fréquemment (1% - < 10%) observés avec FEMARA au cours des études cliniques :

Effets indésirables très fréquents	Hypercholestérolémie, bouffée de chaleur, hypersudation, arthralgie, fatigue (incluant asthénie, malaise).
Effets indésirables fréquents	Anorexie, augmentation de l'appétit, dépression, céphalées, vertiges, hypertension, nausées, dyspepsies(1), constipation, douleur abdominale, diarrhées, vomissements, Alopécie, rash (incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriasiforme, et vésiculeuse), peau sèche, Myalgies, douleurs osseuses(1), ostéoporose, fractures osseuses, myalgies, douleurs osseuses(1), ostéoporose, fractures osseuses, saignement vaginal, œdème périphérique, prise de poids.

(1) Effets indésirables rapportés uniquement en phase métastatique

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du létrozole comme traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein (HR+ ; HER2-) a principalement été étudiée dans une étude de phase III randomisée, contrôlée versus tamoxifène, double aveugle dont l'objectif principal était de déterminer l'activité anti-tumorale du létrozole et du tamoxifène chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (T2-T4 a, b, c N0-N2, M0) RH+ non opérables ou non éligibles à une chirurgie conservatrice. Le statut HER2 des tumeurs n'a pas été pris en compte à l'inclusion et l'éligibilité à la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été discutée, la population étudiée est donc potentiellement différente de la population de l'AMM et la transposabilité des résultats non assurée. Les patientes ont reçu soit du létrozole 2,5 mg par jour (n=154 dans la population ITT) soit du tamoxifène 20 mg par jour (n=170 dans la population ITT) pendant 4 mois, à la suite desquels une chirurgie a été proposée. Le critère principal de jugement était défini comme le pourcentage de réponse tumorale objective évalué par examen clinique (palpation).

La supériorité du létrozole par rapport au tamoxifène a été démontrée sur le critère principal : le pourcentage de réponse objective a été de 55% dans le groupe létrozole contre 36% dans le groupe tamoxifène (OR =2,23 IC 95% = [1,43 ; 3,50]). Le létrozole a également démontré sa supériorité sur des critères secondaires et notamment sur le pourcentage de patientes ayant bénéficiées d'une chirurgie conservatrice (45% contre 35%, p=0,022).

Bien qu'il ne dispose pas d'une AMM en France dans cette indication, le tamoxifène a été utilisé dans des protocoles de thérapie néoadjuvante notamment au moment de la réalisation de cette étude, cette comparaison est donc acceptable. Par ailleurs, on retrouve dans la littérature des études de phase III ayant comparées les autres inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole⁷ ⁸ et exemestane⁹) au tamoxifène. Les résultats de ces études ainsi que leur méta-analyse¹⁰ confirment la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène en traitement néoadjuvant des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ inopérable ou localement avancé.

Les données issues d'une étude de phase IV dont l'objectif a été de déterminer la durée optimale de traitement néoadjuvant par létrozole 2,5 mg par jour pour permettre une chirurgie conservatrice chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein (\geq T2) RH+ non éligibles à une chirurgie conservatrice, confortent les résultats de l'étude randomisée sans apporter un niveau de preuve optimal. Dans cette étude, 58% (n=80/139) patientes sont devenues éligibles à une chirurgie conservatrice, la durée médiane de traitement jusqu'à éligibilité a été de 7,7 mois IC 95% = [6,3 ; 8,5].

Concernant la tolérance du létrozole, les données issues de ces études ne sont pas de nature à modifier le profil de sécurité déjà connu avec les autres indications de ce médicament. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par létrozole sont : des hypercholestérolémies, des bouffées de chaleur, des hypersudations, des arthralgies et des fatigues (cf. RCP).

⁷ Smith IE et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 22: 5108-16

⁸ Cataliotti L et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the preoperative "arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095-103

⁹ Semiglazov et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in post-menopausal ER+ breast cancer patients (T1-4 N1-2 M0). *Breast Cancer Res and Treat* 2003; 82: S22

¹⁰ Seo et al. Meta-analyses of preoperative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 261-6

Au total, peu de données documentent l'efficacité et la tolérance du létrozole dans cette nouvelle indication. Cependant, un traitement systémique néoadjuvant est devenu une option thérapeutique pour les femmes atteintes d'un cancer du sein non opérable ou localement avancé afin d'optimiser les chances de conservation mammaire. De nombreuses recommandations préconisent le choix d'un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- lorsque la chimiothérapie est contre-indiquée (âge, comorbidité, refus de la patiente...) et éventuellement en première intention en cas de tumeur exprimant fortement les récepteurs hormonaux (type luminal A en particulier) [2-5]. Aucune donnée ne permet cependant de comparer l'efficacité des différents inhibiteurs de l'aromatase dans cette indication.

08.4 Programme d'études

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ^{2 3 5}

Les thérapies néoadjuvantes (avant le geste chirurgical) sont actuellement largement reconnues dans la prise en charge du cancer du sein. Leur objectif est double :

- permettre une régression tumorale et rendre ainsi possible un geste chirurgical moins agressif (traitement conservateur) ou rendre possible un geste chirurgical face à une tumeur initialement non résécable ;
- déterminer les modalités du traitement post-opératoire en fonction de l'efficacité de celui instauré à la phase néoadjuvante.

Le choix du traitement néoadjuvant est basé sur les caractéristiques biologiques de la tumeur (récepteurs hormonaux, coefficient de prolifération, expression d'HER-2, grade de différenciation tumorale) et l'état clinique de la patiente. Dans les tumeurs RH+ HER2- nécessitant un traitement néoadjuvant, la chimiothérapie est généralement recommandée et utilisée en première intention. Lorsque celle-ci n'est pas adaptée (contre-indication, refus de la patiente...) il est préconisé d'instaurer un traitement par hormonothérapie, de préférence par un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées.

Place de FEMARA dans la stratégie thérapeutique :

Chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein RH+ HER2- lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée, FEMARA représente un traitement néoadjuvant de première intention au même titre que les autres inhibiteurs de l'aromatase.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, son poids sur la santé publique est de ce fait important. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant d'un traitement par FEMARA dans cette indication est modéré.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique 2004, plan cancer).

Au vu des données disponibles, issues d'une étude de phase III versus tamoxifène montrant notamment un bénéfice sur le pourcentage de patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, il est attendu un impact modéré en termes de morbidité et aucun impact supplémentaire en termes de mortalité.

La transposabilité des données de cette étude à la pratique courante ne peut être assurée en raison de l'absence de prise en compte du statut HER2 et de l'éligibilité à la chimiothérapie dans l'inclusion des patientes. En l'absence de donnée, l'impact sur l'organisation du système des soins ne peut être quantifiable. FEMARA apporte donc une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, la spécialité FEMARA est susceptible d'avoir un impact faible sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FEMARA est important dans le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

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 l'indication « dans le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée » et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la transposabilité non assurée des données issues de l'étude pivot en raison de l'absence de prise en compte du statut HER2 et de l'éligibilité à la chimiothérapie dans l'inclusion des patientes, la Commission considère que FEMARA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge de ces patientes.

010.3 Population cible

La population cible de FEMARA dans cette indication est celle des femmes ménopausées ayant un cancer du sein RH+ et HER2-, non éligibles à une chirurgie conservatrice et souhaitant bénéficier d'un traitement néoadjuvant en vue d'augmenter les chances de conservation mammaire et chez lesquelles la chimiothérapie n'est pas adaptée.

En l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence :

- le nombre annuel de cas incidents du cancer du sein en France évalué récemment par l'INCa est de 48 763 ;
- le nombre de cas survenant chez des femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas touchant les femmes de plus de 50 ans soit 34 846 (71,5%) patientes ;
- entre 60 et 70% des cancers du sein ont des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexpriment pas HER2 (HER2 -)¹¹ soit entre 20 908 et 24 392 patientes ;
- en Europe, entre 40 et 20% des cancers du sein serait non éligibles à une chirurgie conservatrice⁵ soit entre 4 182 et 9 757 patientes ;
- sur avis d'expert, le nombre de patientes pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas adaptée serait de 1 000 au maximum.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

¹¹ Cuzick J., Sestak I. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial Lancet Oncol 2012;11:1135-41