

AVIS DE LA COMMISSION

05 janvier 2005

FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 30

NOVARTIS PHARMA SAS

létrozole

Liste I

Date de l'AMM : 24 juillet 1996

Rectificatif du 21 février 2001 : extension d'indication : « traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée ».

Spécialité déjà inscrite sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication (nouvel examen suite à des données concernant l'étude 025 dont le suivi médian étant désormais de 32 mois au lieu de 18 mois).

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

létrozole

1.2. Originalité

Le létrozole est un inhibiteur sélectif de l'aromatase.

1.3. Indications

- **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.

1.4. Posologie

Adultes et patientes âgées

La dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg en une prise quotidienne.

Le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes chez le patient dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou atteint d'une insuffisance hépatocellulaire sévère.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02	:	Thérapeutique endocrine
L02B	:	Antihormones et apparentés
L02BG	:	Inhibiteurs enzymatiques
L02BG04	:	létrozole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée :

Inhibiteurs spécifiques de l'aromatase :
anastrozole (ARIMIDEX)

Inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de la synthèse des stéroïdes :
aminoglutéthimide (ORIMETENE)

Antiestrogènes :
tamoxifène (NOLVADEX) et ses génériques
torémifène (FARESTON)

Progestatifs :
mégestrol (MEGACE)

2.2.1 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
tamoxifène (NOLVADEX)

Le plus économique en coût de traitement :
TAMOXIFENE G.Gam

Le dernier inscrit :
TAMOXIFENE TEVA, comprimé pelliculé (JO du 22 mars 2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les cytotoxiques ayant l'indication dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A/ Rappel des conclusions de l'avis du 27 juin 2001:

Suite à l'extension d'indication obtenue en février 2001 dans le traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé, la Commission de la transparence n'a pas pu statuer sur l'ASMR de FEMARA dans cette extension d'indication faute de recul pour obtenir les données de survie globale dans l'essai versus tamoxifène et faute de comparaison directe avec ARIMIDEX (inhibiteur de l'aromatase).

B/ Examen des nouvelles données :

Le dossier comprend une étude clinique comparant le létrozole au tamoxifène (étude 025) et une comparaison indirecte à l'anastrazole à partir de 2 études (étude TARGET européenne et une étude nord-américaine).

L'étude 025 avait déjà été examinée dans l'avis du 27 juin 2001. Le suivi médian est désormais de 32 mois au lieu de 18 mois.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude 025

Etude de phase III, en double aveugle, croisée, comparant létrozole 2,5 mg/j et tamoxifène 20 mg/j, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Critères d'inclusion :

- Cancer du sein à un stade avancé (stade IIIA, stade IIIB ou IV)
- Femme ménopausée
- Présence de récepteurs hormonaux aux estrogènes et/ou à la progestérone ou présence non documentée de récepteurs hormonaux

Critères de non inclusion :

- Antécédents de traitements par hormonothérapie

Critère de jugement principal :

- durée de survie sans progression (TTP) définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation des patientes et la date de diagnostic des premiers signes de progression de la maladie (apparition de nouvelles lésions ou augmentation $\geq 25\%$ de la taille des lésions existantes, détérioration clinique patente en rapport avec la maladie cancéreuse, décès en rapport avec la maladie cancéreuse ou de cause inconnue (mais avec détérioration clinique patente en rapport avec la maladie cancéreuse) survenu pendant l'essai ou dans les six mois suivants l'essai).

Critères de jugement secondaires :

- délai avant échec du traitement (TTF)

- taux de réponse objective : réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)
- bénéfice clinique: RC + RP + stabilité de la maladie $\geq$ 24 semaines
- survie globale

Résultats :

L'analyse en intention de traiter (ITT) à 32 mois a porté sur 907 patientes (453 patientes dans le groupe FEMARA et 454 dans le groupe tamoxifène).

Caractéristiques des patientes incluses : âge médian : 65 ans (létrazole) versus 64 ans (tamoxifène) ; présence de récepteurs aux estrogènes ou à la progestérone : 65% (létrazole) versus 67% (tamoxifène) ; nombre de patientes au stade métastatique 424 (94%) dans le groupe létrazole et 421 (93%) dans le groupe tamoxifène.

Critère principal : la médiane de survie sans progression a été de 9,4 mois sous létrazole et de 6,0 mois sous tamoxifène soit un gain de 3,4 mois ($p < 0.0001$).

Critères secondaires :

- Le délai médian avant échec du traitement a été de 9,1 mois sous létrazole et de 5,7 mois sous tamoxifène ($p < 0,0001$)
- Le taux de réponse objective a été de 32% sous létrazole et 21% sous tamoxifène ($p < 0,0002$)
- Le taux de bénéfice clinique a été de 50% sous létrazole et 38% sous tamoxifène ($p < 0,0004$)
- La médiane de survie globale a été de 34 mois sous létrazole et 30 mois sous tamoxifène (NS)

3.1.2 Comparaison indirecte avec l'anastrozole (ARIMIDEX) :

Cette comparaison a été réalisée à partir de deux études comparant anastrozole au tamoxifène (étude nord américaine, étude TARGET) et d'une méta-analyse de ces deux études.

Tableau récapitulatif des études comparant anastrozole et létrazole au tamoxifène :

	Anastrozole/tamoxifène (étude nord américaine)		p	Anastrozole/tamoxifène (étude TARGET)		p	Anastrozole/tamoxifène*† (Méta-analyse TARGET + étude nord américaine)		p	Létrazole/tamoxifène (étude 025)		p
	anastrozole	tamoxifène		anastrozole	tamoxifène		anastrozole	tamoxifène		létrazole	tamoxifène	
N	171	182		340	328		511	510		453	454	
ER+ ou Pg R+ (%)(1)	83,3	89,0	NS	45,3	43,9	NS	60,0			65,0	67,0	NS
TTP (mois)(2)	11,1	5,6	0.005	8,2	8,3	NS	8.5	7.0	NS	9,4	6,0	0,00 01
TTF (mois)(3)	7,6	5,4	NS	6,2	6,0	NS				9,1	5,8	0,00 01
Réponse objective (%)	21,1	17,0	NS	32,9	32,6	NS				32,0	20,9	0,00 02
Bénéfice clinique (%)	59,1	45,6	0.01	56,2	55,5	NS				49,9	38,1	0,00 04
Médiane de survie globale (mois)	40,4	38,5	NS	38,5	40,9	NS	39,2	40,1	NS	34	30	NS

*Nabholtz JM. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. J Ster Biochem&Mol Bio 2003 ; 86 : 321-325

†Nabholtz JM, Bonnetterre J &coll. Anastrozole (ARIMIDEX) versus tamoxifen as firstline therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women : survival analysis and updated safety results. Eur J Cancer 2003 ;39 : 1684-1689

- (1) Taux de patientes présentant des récepteurs hormonaux aux estrogènes ou à la progestérone
- (2) durée de survie sans progression
- (3) délai avant échec du traitement

Méthodologie :

Le même critère principal, durée de survie sans progression (TTP), a été utilisé dans les trois études (étude 025, étude nord américaine et étude TARGET). Cependant les caractéristiques des patients ont différé, notamment pour les taux de patientes ayant des récepteurs hormonaux aux estrogènes ou à la progestérone et la proportion de patientes avec métastase hépatique considérée par les auteurs¹ comme surreprésentée dans le bras tamoxifène de l'étude américaine (16,5% dans le bras tamoxifène contre 7,6% dans le bras ARIMIDEX).

Résultats :

Dans la méta-analyse, les résultats sur le critère principal TTP n'ont pas montré de différence significative entre anastrozole et tamoxifène dans la population totale des patients (n=1021 patients). Cependant, dans l'analyse du sous-groupe des patientes présentant des récepteurs hormonaux, la durée de survie sans progression a été de 10,7 mois pour anastrozole et de 6,4 mois pour tamoxifène soit un gain de 4,3 mois ($p < 0,022$).

Dans l'ensemble des études analysées, il n' a pas été observé de différence significative pour le critère « médiane de survie globale ».

3.2. Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables a été comparable dans les deux bras de l'étude 025. Des effets indésirables potentiellement liés au traitement ont été rapportés chez 41% des patientes traitées par FEMARA et 39% des patientes traitées par le tamoxifène. Par ordre de fréquence : douleurs osseuses, flush, douleurs lombaires et dyspnée.

Des effets indésirables graves ont été observés chez 23% des patientes dans le groupe FEMARA et 21% des patientes dans le groupe tamoxifène, dont 2,9% et 3,3% considérés comme liés potentiellement au traitement de l'étude. La survenue d'événements thromboemboliques a été observée chez 2,2% des patientes traitées par FEMARA et 2,9% des patientes traitées par tamoxifène. La survenue de fractures osseuses a été observée chez 5,3% des patientes traitées par FEMARA et 4,2% des patientes traitées par tamoxifène.

3.3. Conclusion

Dans l'étude 025, la survie sans progression a été améliorée de 3,4 mois (TTP) dans le groupe létrozole par rapport au groupe tamoxifène. Le taux de réponse objective a été supérieur dans le groupe létrozole (32% versus 21%). Les résultats à 32 mois ont

1 Nabholz JM, A Buzdar, M Pollak and al for the Arimidex Study Group. Anastrozole is superior to Tamoxifene as first line therapy for advanced Breast Cancer in postmenopausal Women : Results of a North American Multicenter Trial. J Clin Oncol 2000 ; 22 : 58-67.

été du même ordre que ceux obtenus après un suivi médian de 18 mois (avis de la transparence du 27 juin 2001).

L'élément nouveau versé au dossier concernant l'étude 025 porte sur la détermination de la survie globale médiane qui n'apparaît pas statistiquement différente entre les deux groupes (34 mois dans le groupe létrozole contre 30 mois dans le groupe tamoxifène).

On ne dispose pas d'étude comparative directe avec l'inhibiteur de l'aromatase anastrozole (ARIMIDEX).

Par ailleurs, la comparaison indirecte avec l'anastrozole proposée dans le dossier n'est interprétable qu'avec réserves, les populations incluses dans les études n'ayant pas les mêmes caractéristiques. On constate en particulier des différences dans les taux de récepteurs hormonaux (environ 90% dans l'étude américaine et près de 45% dans l'étude TARGET).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein au stade avancé de la femme ménopausée 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 ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le cancer du sein est majeur. La sous-population constituée par les patientes pouvant bénéficier de la spécialité FEMARA représente un fardeau important.

Compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques, l'impact de FEMARA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, pourrait être au mieux faible.

Toutefois, le besoin thérapeutique correspondant au cancer du sein aux stades avancés étant insuffisamment couvert en termes de santé publique, il est important de disposer d'une alternative (un nouvel inhibiteur de l'aromatase) aux traitements existants (anti-oestrogènes, anastrozole).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité FEMARA. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par FEMARA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FEMARA présente une ASMR modérée (de niveau III) en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cancer du sein hormonosensible à un stade avancé chez la femme ménopausée, le traitement de 1^{ère} ligne consiste en l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de l'aromatase ou d'un antiestrogène¹. Les données disponibles sur l'efficacité de l'anastrozole (dans une étude sur deux, publiées) et celle du létrozole (une étude publiée) ont montré un gain en termes de survie sans progression de 3 à 6 mois par rapport au tamoxifène.

1 Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative "the role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer" septembre 2002.

En 2ème ligne, après traitement par tamoxifène, les inhibiteurs sélectifs de l'aromatase sont à privilégier par rapport à l'acétate de mégestrol² ou à l'aminoglutéthimide. Le fulvestrant peut également être utilisé.

Il n'y a pas d'argument pour recommander en première ou en 2ème ligne l'utilisation d'une spécialité particulière dans la classe des inhibiteurs sélectifs de l'aromatase (anastrozole ou létrozole).

En 3ème ligne, l'exemestane peut être utilisé.

4.4. Population cible

La population cible de FEMARA correspond aux patientes ménopausées présentant un cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé qui regroupe le stade localement avancé (stade III) et métastatique (stade IV)(classification AJCC).

L'incidence totale du cancer du sein était estimée à 42 000 nouveaux cas par an¹ en 2000. 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 32 000² cas. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein étant de 2,4% par an, on peut estimer en 2004 à **35 000 le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme ménopausée.**

1/ Les formes localement avancées :

Dans l'étude Louis Harris 2003, le stade III représente 15% à 20% des cas.

Le pourcentage de formes hormonosensibles est de l'ordre de 70 à 80 %.

Le nombre de cas incidents de cancer localement avancé est estimé à **3 700 à 5 600.**

2/ Les formes métastatiques :

- 5 à 10 % des cancers du sein sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique chez la femme ménopausée; (1750 à 3500)
- Le taux de rechute à 10 ans est d'environ 50%, dont 75% sont des formes métastatiques ;
- Le pourcentage de formes hormonosensibles est de l'ordre de 70 à 80 %³.

2 Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex study Group. Cancer 1998, 83, 1142-1152.

3 Dombornowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998, 16, 453-461.

1 Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Août 2003.

2 FRANCIM

3 Expert Opin Pharmacother. 2004 Dec;5(12):2549-58

Au total, 1 750 à 3 500 cas sont d'emblée diagnostiqués au stade métastatique et environ 13 125 correspondent à des rechutes métastatiques.

Le nombre de cancers du sein métastatiques chez la femme ménopausée serait d'environ 14 875 à 16 625 dont **10 412 à 13 300** formes hormono-sensibles.

Au total la population cible de FEMARA dans l'extension d'indication (1^{ère} intention du cancer du sein chez la femme ménopausée avec RH+) est estimée à **14 000 à 18 900 cas**.

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 l'extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%