

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 octobre 2005

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

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

létrazole

Liste I

Date de l'AMM : 24 juillet 1996  
Rectificatifs du 21 février 2001 et du 14/03/05

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication  
« 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 ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

létrozole

### 1.2. Indications

**- 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

#### **Adultes et patientes âgées**

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 d'une prolongation du traitement adjuvant, l'expérience clinique disponible est de 2 ans (durée médiane du traitement).

Chez les patientes ayant une maladie à un stade avancé ou métastatique, le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur.

#### **Enfants**

Sans objet.

#### **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 l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou chez le patient atteint d'une insuffisance hépatocellulaire sévère.

## 2 MÉDICAMENTS 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

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Une étude a été déposée dans le dossier.

##### Etude MA 17

Étude de phase III, randomisée en double aveugle, ayant comparé FEMARA au placebo dans le prolongement du traitement adjuvant après 5 ans de tamoxifène chez les femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein localisé.

5187 patientes ont été randomisées : 2593 patientes ont reçu FEMARA et 2594 ont reçu le placebo.

Critère principal : survie sans maladie (définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une rechute locorégionale, d'une rechute métastatique ou la survenue d'un cancer controlatéral).

Critères secondaires : survie globale<sup>1</sup>, qualité de vie, incidence du cancer controlatéral, tolérance incluant le recueil des événements indésirables et l'évaluation du profil lipidique et de la densité minérale osseuse dans deux études ancillaires.

#### Résultats :

L'analyse en intention de traiter a concerné 5 168 patientes.

La durée médiane de traitement dans l'étude a été de 2 ans. L'âge médian des patientes était de 62 ans.

Une mastectomie avait été pratiquée chez 50% des patientes, une atteinte ganglionnaire était présente au diagnostic chez 45% et 46% d'entre elles avaient reçu une chimiothérapie adjuvante après la chirurgie.

Après un suivi médian de 28 mois, le taux de survie sans maladie (critère principal) a été augmenté de 2,4% (96,4% dans le groupe FEMARA contre 94% dans le groupe placebo). La réduction du risque relatif de récurrence a été de 42%,  $p=0,00003$ . Il n'a pas été observé de différence sur la survie globale entre les deux groupes.

Une analyse en sous groupe a montré une réduction du risque relatif de récurrence de 39% chez les patients avec atteinte ganglionnaire et de 52% chez les patients sans atteinte ganglionnaire. Il a été observé une réduction du risque relatif de récurrence de 41% que les patientes aient reçu une chimiothérapie adjuvante ou non.

Dans l'analyse en sous groupe des patientes avec atteinte ganglionnaire, il y a eu moins de décès dans le groupe FEMARA que sous placebo (28/1184 contre 45/1187,  $p=0,035$ ).

Il n'a pas été observé de différence significative entre le groupe FEMARA et le groupe placebo en termes d'incidence d'ostéoporose densitométrique (7,5% contre 6,3% sous placebo) et de survenue de fractures osseuses (6,7% contre 5,9% sous placebo).

Il a été observé sous FEMARA une diminution de la densité minérale osseuse de la hanche (-3% contre -0,4%,  $p=0,048$ ) et du rachis lombaire (-4,6% contre -2,2% ,  $p=0,069$ ) à l'ostéodensitométrie.

---

<sup>1</sup> définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause

Il n'a pas été mis en évidence de différence de variation du profil lipidique entre les deux groupes.

En comparaison au placebo, l'évaluation de la qualité de vie par les questionnaires SF36<sup>2</sup> et MENQOL<sup>3</sup> a montré sous FEMARA une détérioration significative des mesures suivantes : fonction physique, douleurs physiques, vitalité et items sexuels.

### **3.2. Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables observés ont été :

- bouffées de chaleur : 50,7% dans le groupe FEMARA contre 44,3% dans le groupe placebo
- troubles rhumatologiques (principalement arthralgies, arthrites, myalgies) : 38,2% dans le groupe FEMARA contre 32,5% dans le groupe placebo

### **3.3. Conclusion**

Dans une étude randomisée en double aveugle, ayant comparé FEMARA au placebo dans le prolongement du traitement adjuvant après 5 ans de tamoxifène chez les femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein localisé, FEMARA a augmenté le taux de survie sans maladie (critère principal) de 2,4% (96,4% contre 94%). La réduction du risque relatif de récurrence a été de 42%,  $p=0,00003$ . Il n'a pas été observé de différence sur la survie globale entre les deux groupes.

Il a été observé sous FEMARA une diminution significative de la densité minérale osseuse de la hanche et non significative du rachis lombaire. Le taux de fractures osseuses n'a pas différé entre les deux groupes (6,7% dans le groupe FEMARA contre 5,9% dans le groupe placebo,  $p=0,302$ ).

L'évaluation de la qualité de vie par les questionnaires SF36 et MENQOL a montré sous FEMARA une détérioration significative des mesures de la fonction physique, des douleurs physiques, de la vitalité et des items sexuels.

---

<sup>2</sup> A 36-item short-form

<sup>3</sup> Menopause-specific quality of life questionnaire

## 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 ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le cancer du sein localisé est important.

Le traitement par FEMARA, après 5 ans de tamoxifène, devrait permettre de couvrir de façon partielle et transitoire un besoin important en termes de santé publique. Compte tenu des données disponibles, l'impact populationnel attendu de FEMARA sur la morbidité et la qualité de vie, dans cette extension d'indication est faible et transitoire. Son impact sur la mortalité est difficilement prédictible.

En conséquence, FEMARA administré après 5 ans de tamoxifène, revêt un intérêt de santé publique attendu transitoire. Cet intérêt est faible.

Il s'agit d'un traitement à visée curative ;

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans cette extension d'indication ;

Le service médical rendu par FEMARA est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

FEMARA apporte une ASMR modérée (de niveau III) en termes d'efficacité en tenant compte des résultats de tolérance et de qualité de vie dans la prise en charge des patientes ménopausées ayant préalablement reçues un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cancer du sein localisé avec des récepteurs hormonaux (oestrogènes et/ou progestatifs) positifs, le traitement adjuvant comporte classiquement une hormonothérapie par tamoxifène faisant suite dans la majorité des cas à une chimiothérapie. La supériorité d'un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole), sur le tamoxifène a été montrée dans un essai comparatif de phase III chez la femme ménopausée (l'étude ATAC<sup>4</sup>).

La durée de l'hormonothérapie communément admise sur la base des études conduites en adjuvant avec le tamoxifène est de 5 ans<sup>5</sup>. La poursuite du traitement au delà de cette durée

---

<sup>4</sup>Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer. 2003 Nov 1;98(9):1802-10

<sup>5</sup> Fischer B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B14 randomized trial. J. Natl Cancer Inst 2001 ; 93 : 684-90

semble être associée à une fréquence élevée d'événements thromboemboliques et de cancer de l'endomètre.<sup>6 7</sup>

Le létrozole constitue actuellement la seule alternative chez les patientes ayant reçu 5 années de tamoxifène. Cependant, la proportion de ces patientes est actuellement en baisse du fait de l'utilisation accrue des inhibiteurs de l'aromatase en première intention ou dans le cadre d'un traitement séquentiel.

Des études récentes suggèrent l'intérêt d'un traitement adjuvant séquentiel par tamoxifène durant 2 à 3 ans suivi d'un inhibiteur de l'aromatase :

Dans une étude<sup>8</sup> ayant comparé un traitement séquentiel par anastrozole administré après deux ans de tamoxifène au traitement par tamoxifène durant 5 ans, il a été observé une réduction significative du risque relatif d'événement de 40% correspondant à une amélioration de la survie sans progression sous anastrozole de 3,1% à 3 ans.

Dans une deuxième étude<sup>9</sup> comparative avec l'exemestane 2-3 ans, il a été observé une réduction significative du risque relatif d'événement de 32% correspondant à une amélioration de la survie sans progression sous exemestane de 4,7% à 3 ans.

#### 4.4. Population cible

En 2000, le nombre de cas incidents de cancer du sein a été de 42 000<sup>10</sup>. 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 incident de cancer du sein chez la femme ménopausée.

5% à 15%<sup>11</sup> 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%,<sup>12 13</sup> 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 proportion de patientes recevant un traitement adjuvant par tamoxifène durant 5 ans est estimée à 60%.<sup>14 15</sup>

---

<sup>6</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717

<sup>7</sup> Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. J Clin Oncol 1995; 13: 513–29

<sup>8</sup> Jakesz R et al. Switching of postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366:455-62.

<sup>9</sup> R. Charles Coombes et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-92.

<sup>10</sup> Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2002 », INVS, octobre 2003

<sup>11</sup> Francim/ enquête FNCLCC

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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

<sup>14</sup> Sacco M, Valentini M, Belfiglio F et al. Randomized Trial of 2 Versus 5 Years of Adjuvant Tamoxifen for Women Aged 50 Years or Older With Early Breast Cancer: Italian Interdisciplinary Group for Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. J Clin Oncol 2003 ; 21:2276-2281

La population cible actuelle de FEMARA dans son extension d'indication serait de l'ordre de 14 000 à 16 000 cas par an au maximum.

En effet, il est attendu une diminution du nombre de patientes ayant reçu 5 années de tamoxifène du fait de l'utilisation accrue des inhibiteurs de l'aromatase en première intention et des traitements séquentiels. La diminution de la population cible devrait être importante à partir de 2008, soit 5 ans après l'AMM de l'anastrozole en traitement adjuvant.

#### **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%**

---

<sup>15</sup> Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al. Anastrozole Alone or in Combination with Tamoxifen versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer. American Cancer Society 2003