

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****19 septembre 2018***Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 30 mai 2018
a fait l'objet d'une audition le 19 septembre 2018.***triptoréline****DECAPEPTYL LP 3 mg, poudre et solvant pour suspension
injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours****Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 2 aiguilles (CIP : 34009 339 437 6 9)**

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	L02AE04 (analogue de la GnRH)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	En l'état actuel du dossier, compte tenu : - de la démonstration de l'absence de bénéfice en survie sans maladie à 5 ans de l'adjonction de la suppression de la fonction ovarienne (incluant la triptoréline) au tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie, en traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce dans l'étude SOFT, - de l'impossibilité d'évaluer la quantité d'effet intrinsèque de la triptoréline sur la base des données disponibles, - et du profil de tolérance en défaveur de l'adjonction de la suppression de la fonction ovarienne (SFO), incluant la triptoréline, au tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie, la Commission considère que le service médical rendu par DECAPEPTYL LP 3 mg, en association au tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie.
ASMR	Sans objet.
ISP	DECAPEPTYL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte les résultats de la seule étude disponible (étude SOFT) dont l'objectif principal n'a pas été atteint, et qui a démontré l'absence d'intérêt de l'ajout de la SFO (dont la triptoréline) au tamoxifène à 5 ans en traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce, par rapport au tamoxifène en monothérapie, la CT considère qu'il n'y a pas lieu de modifier la stratégie de prise en charge actuelle du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez la femme non ménopausée reposant sur le tamoxifène en monothérapie. Par conséquent, DECAPEPTYL LP 3 mg n'a pas de place dans la stratégie actuelle.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21/08/1995 (procédure nationale) Rectificatif d'AMM du 21/09/2017 : extension d'indication dans le traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie (objet du présent avis).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 L L02 L02A L02AE L02AE04	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Thérapeutique endocrine Hormones et apparentés Analogue de la GnRH triptoréline

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DECAPEPTYL LP 3 mg (triptoréline) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication : « Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. ».

La Commission a attribué un SMR important à DECAPEPTYL LP 3 mg dans ses autres indications, à savoir le cancer de la prostate localement avancé (en association ou non à la radiothérapie) ou métastatique, le cancer de la prostate localisé à haut risque en association à la radiothérapie, la puberté précoce, l'endométriose, l'infécondité féminine et le traitement pré-opératoire des fibromes utérins.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Cancer de la prostate

Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie. Voir rubrique 5.1 du RCP.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.

- Puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

La durée du traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

- Infécondité féminine

Traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG), au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (FIVETE).

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :
 - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
 - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.

- **Cancer du sein**

Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. (objet du présent avis)»

04 POSOLOGIE

« Cancer du sein

Une injection intramusculaire renouvelée toutes les 4 semaines en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase.

Le traitement par la triptoréline doit être initié à l'issue de la chimiothérapie, une fois que l'absence de ménopause a été confirmée (voir rubrique 4.4).

Le traitement par la triptoréline doit être initié au moins 6 à 8 semaines avant de débuter le traitement par inhibiteur de l'aromatase. Au minimum deux injections de triptoréline (avec un intervalle de 4 semaines entre les injections) doivent être administrées avant le début du traitement par inhibiteur de l'aromatase.

Pendant le traitement par un inhibiteur de l'aromatase, le traitement par la triptoréline ne doit pas être interrompu afin d'éviter une augmentation rebond des œstrogènes circulants chez les femmes non ménopausées.

La durée recommandée du traitement adjuvant en association avec d'autres hormonothérapies peut aller jusqu'à 5 ans.

Comme DECAPEPTYL L.P. 3 mg est une suspension de microparticules, une injection intravasculaire doit être strictement évitée. »

05 BESOIN MEDICAL

L'incidence du cancer du sein chez la femme a été estimée à 58 968 nouveaux cas par an en France en 2017 (avec 11 883 décès)¹. On estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique², et donc 90 à 95% au stade précoce.

¹ Francim, HCL, Santé publique France, INCa. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 - Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice : Santé publique France [mis à jour le 02/01/2018 ; consulté le 05/01/2018]. Disponible à partir de l'URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides>

² Données transmises par le registre spécialisé des cancers gynécologiques de Côte d'Or, avis de la Commission de la Transparence relatif à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 13/12/2013.

La prise en charge du cancer du sein invasif à un stade précoce repose sur la chirurgie (conservatrice ou mastectomie), associée ou non à la radiothérapie.

La décision de prescrire ou non un traitement systémique adjuvant et le choix du traitement (par chimiothérapie et/ou hormonothérapie) dépendent des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements : en particulier l'expression ou non de récepteurs hormonaux (RH) et récepteurs à l'HER2, les caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur au diagnostic (stade TNM, taille de la tumeur, atteinte ou non des ganglions axillaires), mais aussi l'âge de la patiente, son état général et les comorbidités présentes^{3,4,5}.

Le traitement systémique adjuvant doit débuter dans les 3 à 6 semaines après la chirurgie⁵. En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. Une thérapie ciblant le récepteur HER2 n'est indiquée qu'en association avec une chimiothérapie, en cas de surexpression significative de HER2^{3,4,5,6}.

Une hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur hormonosensible. Il est habituel d'administrer l'hormonothérapie après la chimiothérapie et la radiothérapie si elles sont indiquées. Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente :

- chez la femme non ménopausée, l'hormonothérapie de référence est le tamoxifène pendant 5 ans^{3,4},
- chez la femme ménopausée, l'hormonothérapie de référence est un inhibiteur de l'aromatase (exemestane, anastrozole ou létrozole) pendant 5 ans.

Avec le tamoxifène, le risque de récurrence du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce est diminué de 39% par an et le risque de décès de 31%, qu'une chimiothérapie ait été associée ou non et quel que soit l'âge de la patiente et qu'elle soit ménopausée ou non⁴.

L'intérêt d'une éventuelle suppression de la fonction ovarienne (soit réversible par un analogue de la GnRH (dont DECAPEPTYL), soit irréversible par ovariectomie bilatérale ou irradiation ovarienne) est discuté dans les recommandations en fonction du risque de récurrence^{3,4,5}.

Compte tenu du risque de récurrence du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce, il existe un besoin médical de disposer de médicaments permettant une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie en réduisant le risque de récurrence après chirurgie, associée ou non à la radiothérapie. Ce besoin médical est considéré comme partiellement couvert par les traitements adjuvants actuels à base de chimiothérapie et d'hormonothérapie, qui réduisent le risque de récurrence et améliorent la survie.

³ Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26: 8-30

⁴ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2017

⁵ HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁶ HAS. Avis de la Commission de la transparence HERCEPTIN du 25/05/2016

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible invasif à un stade précoce comporte une hormonothérapie, précédée ou non d'une chimiothérapie avec ou sans thérapie ciblée sur HER 2 selon la tumeur (trastuzumab).

L'AMM de DECAPEPTYL LP 3 mg, en association à tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, est restreinte aux femmes non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, par conséquent la chimiothérapie n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

Chez la femme non ménopausée, l'hormonothérapie de référence est le tamoxifène, en monothérapie, pendant 5 ans conformément à l'AMM (NOLVADEX et génériques)^{3,4}.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NOVALDEX (tamoxifène) AstraZeneca et ses génériques	Non	Traitement du carcinome mammaire en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences) [...].	07/09/2011 (RI**)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

**RI : renouvellement de l'inscription

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'ovariectomie bilatérale ou l'irradiation ovarienne sont des techniques de suppression de la fonction ovarienne citées dans les recommandations en association au tamoxifène seul^{3,4}. Néanmoins, l'étude SOFT décrite dans le présent avis, a démontré l'absence d'intérêt de l'ajout de la SFO (dont l'ovariectomie bilatérale ou l'irradiation ovarienne) au tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce, par rapport au tamoxifène seul. De ce fait ces techniques définitives ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Le tamoxifène en monothérapie pendant 5 ans est le comparateur cliniquement pertinent de la triptoréline (DECAPEPTYL) en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible invasif à un stade précoce, chez les femmes non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie adjuvante.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	OUI	AMM
Belgique	NON, en cours	En cours
Italie	OUI	Traitement du cancer du sein hormonosensible chez les femmes non ménopausées ou en péri-ménopause

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques de la triptoréline, en association au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase, dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes confirmées comme non ménopausées après chimiothérapie (population de l'AMM) reposent sur l'étude de phase III SOFT⁷.

Cette étude a été réalisée par l'*International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) ; elles comportent 3 groupes de traitement :

- suppression de la fonction ovarienne (SFO) dont la triptoréline + tamoxifène
- SFO dont la triptoréline + exemestane (un inhibiteur de l'aromatase)
- et tamoxifène en monothérapie.

La SFO a été obtenue selon le choix de la patiente par l'administration de la triptoréline pendant 5 ans, l'ovariectomie bilatérale ou l'irradiation ovarienne.

L'objectif principal après amendement était de comparer le groupe SFO + tamoxifène par rapport au groupe tamoxifène en monothérapie en termes de survie sans maladie.

L'objectif secondaire était de comparer le groupe SFO + exemestane par rapport au groupe tamoxifène en monothérapie en termes de survie sans maladie.

Le laboratoire a également déposé une méta-analyse⁸ des données individuelles des patientes de l'étude SOFT et d'une autre étude de phase III menée par l'IBCSG, l'étude TEXT, pour la comparaison tamoxifène versus exemestane, en association à la SFO, en termes de survie sans maladie. Cependant l'étude TEXT a été réalisée chez des patientes non ménopausées naïves de chimiothérapie et pour lesquelles une chimiothérapie adjuvante, optionnelle, a été administrée concomitamment à l'instauration de la triptoréline (population ne correspondant pas à l'AMM), aussi les résultats de la méta-analyse des études SOFT-TEXT ne sont pas rapportés dans ce document.

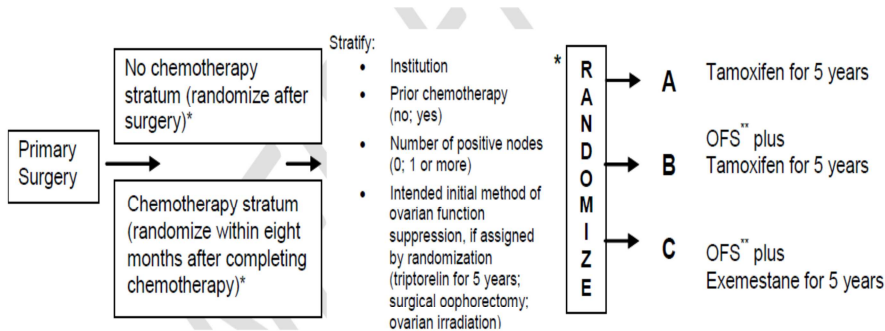
⁷ Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2015; 372: 436-46

⁸ Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2014; 371: 107-18

08.1 Efficacité

8.1.1 Suppression de la fonction ovarienne (SFO) plus tamoxifène *versus* tamoxifène en monothérapie

	Etude SOFT ⁷
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association suppression de la fonction ovarienne (SFO) plus tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes non ménopausées naïves de chimiothérapie ou ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante avec absence de ménopause confirmée après la chimiothérapie.
Méthode	Etude de phase III randomisée, ouverte, comportant 3 groupes de traitement : SFO plus tamoxifène, SFO plus exemestane et tamoxifène en monothérapie. La SFO a été obtenue selon le choix de la patiente par l'administration de la triptoréline pendant 5 ans, l'ovariectomie bilatérale ou l'irradiation ovarienne.
Population étudiée	Femmes ayant un cancer du sein hormonosensible à un stade précoce traité par chirurgie, naïves de chimiothérapie ou ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante avec absence de ménopause confirmée après la chimiothérapie.
Critères d'inclusion	- Cancer du sein histologiquement confirmé à un stade précoce, avec tumeur confinée au sein et aux ganglions axillaires sans envahissement par ailleurs, à l'exception des ganglions mammaires internes repérés par la technique du ganglion sentinelle ; - Cancer du sein hormonosensible, défini par un taux de cellules tumorales exprimant des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone $\geq 10\%$ en immunohistochimie ; - Patientes non ménopausées (en cas d'absence de cycles menstruels l'absence de ménopause a été confirmée par le dosage de l'estradiol) ; - Patientes ayant eu une chirurgie pour le cancer du sein primaire, sans maladie loco-régionale résiduelle connue (mastectomie totale ou chirurgie conservatrice du sein avec une documentation de marges de résection négatives après l'opération), avec ou sans radiothérapie associée.
Critères de non inclusion	- Patientes ménopausées après chirurgie ou chimiothérapie ; - Antécédent d'ovariectomie ou d'irradiation ovarienne bilatérale ; - Utilisation du tamoxifène ou d'un autre modulateur sélectif du récepteur aux estrogènes ou d'un traitement hormonal substitutif dans l'année précédant le diagnostic de cancer du sein ; - Antécédent d'hormonothérapie adjuvante ou néoadjuvante d'une durée supérieure à 8 mois. <u>Les patientes qui recevaient une hormonothérapie au moment de la randomisation pouvaient continuer leur traitement jusqu'à l'instauration du traitement hormonal attribué lors de la randomisation</u> ; - Antécédent de traitement par analogue de la GnRH pour le traitement du cancer du sein avant la randomisation.
Groupes de traitement	Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1 : 1 : 1 dans les 3 groupes de traitement suivants : - Tamoxifène 20 mg/jour ; - Tamoxifène 20 mg/jour plus SFO ; - Exemestane 25 mg/jour plus SFO. La SFO a été obtenue, au choix de la patiente, par triptoréline à la dose de 3,75 mg en intra-musculaire tous les 28 jours [acétate de triptoréline ou pamoate de triptoréline], ovariectomie ou irradiation ovarienne bilatérales. Les patientes recevant de la triptoréline pouvaient opter ultérieurement pour une ovariectomie ou une irradiation ovarienne en cours d'étude. Le traitement par exemestane devait être instauré 6 à 10 semaines après l'instauration de la SFO.

	Le traitement devait être administré pendant 5 ans et devait être arrêté en cas de récurrence ou d'intolérance. Les patientes qui ont eu une récurrence localisée après une chirurgie conservatrice du sein ou une seconde tumeur pouvaient poursuivre leur traitement. La randomisation a été stratifiée selon: - les antécédents de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (oui/non) ; - la présence d'une atteinte ganglionnaire (oui/non) ; - et la méthode choisie pour la SFO le cas échéant. Les patientes qui n'ayant pas reçu de chimiothérapie ont été randomisées dans les 12 semaines après la chirurgie et celles qui ont reçu une chimiothérapie ont été randomisées dans les 8 mois après la dernière dose de chimiothérapie, dès la confirmation de l'absence de ménopause.
Déroulement de l'étude	L'étude a été conduite dans 25 pays (426 centres) dont la France (13 centres ayant inclus 194 patientes). Les patientes ont été incluses du 17/12/2003 au 31/01/2011. L'analyse principale a été effectuée le 31/03/2014.  * Patients may have received tamoxifen or an anti-aromatase agent prior to randomization ** OFS = ovarian function suppression (triptorelin for 5 years OR surgical oophorectomy OR ovarian irradiation)
Traitements associés	L'utilisation de bisphosphonates hors indication d'ostéoporose a été autorisée uniquement si la patiente était incluse dans un essai clinique évaluant les bisphosphonates en traitement adjuvant du cancer du sein.
Critère de jugement principal	Survie sans maladie, définie par la durée entre la date de randomisation et la date de première survenue de l'un des événements suivants : - o récurrence invasive au niveau local, régional ou à distance, - o nouveau cancer invasif dans le sein controlatéral, - o apparition d'une tumeur secondaire, - o décès sans événement cancéreux préalable. L'apparition d'un carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) ou d'un carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS) dans le sein ipsilatéral ou controlatéral n'était pas considéré comme un événement comptant pour la survie sans maladie. En l'absence de survenue d'un événement comptant pour la survie sans maladie, les données ont été censurées à la date de suivi la plus récente (ou à la date de retrait de consentement). La comparaison SFO plus tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie est devenue l'objectif principal de l'étude suite à l'amendement du 14/07/2011 (cf. plus bas).
Parmi les critères de jugement secondaires	- Temps sans survenue d'un événement lié au cancer du sein, défini par la durée entre la date de randomisation et la date de première survenue de l'un des événements suivants : - o récurrence invasive au niveau local, régional ou à distance, - o nouveau cancer invasif dans le sein controlatéral. - Temps sans récurrence à distance, défini par la durée entre la date de randomisation et la date de première survenue d'une récurrence du cancer du

	sein à distance. - Survie globale - Qualité de vie à l'aide de questionnaires développés par l'IBCSG spécifiquement pour les patientes ayant un cancer du sein⁹ (cf. annexe): - un questionnaire principal global centré notamment sur le bien-être physique, l'humeur, la capacité d'adaptation, la fatigue, l'auto-évaluation de l'état de santé, les nausées et vomissements et les bouffées de chaleur (Quality of Life Core Form (IBCSG-QLC)) - un module complémentaire centré sur les effets indésirables endocriniens liés au traitement (notamment sueurs, troubles vaginaux, troubles du sommeil, prise de poids, troubles de la libido)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un total de 783 événements comptant pour la survie sans maladie (522 pour chaque comparaison appariée) devait permettre de démontrer une réduction de 25% du nombre d'événements avec l'association SFO plus tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie, avec une puissance de 80% et un seuil de significativité α ajusté pour la multiplicité des tests égal à 0,0167 (test bilatéral). La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 3 000 patientes (1000 par groupe) sur la base d'un taux d'événements de 8% par an, recrutées sur une durée de 5 ans et avec un suivi additionnel de 2 ans.
Analyse statistique	Selon le plan d'analyse statistique initial, les comparaisons appariées entre les 3 groupes constituaient trois objectifs principaux, avec répartition du risque alpha à part égale pour chaque analyse. Quatre analyses intermédiaires étaient initialement prévues au protocole (ajustement du risque alpha par la méthode d'O'Brien et Fleming), réalisées chaque année dès l'atteinte de 200 événements comptant pour la survie sans maladie. Les hypothèses ont été testées à l'aide d'un test du log-rank stratifié selon deux critères de stratification à la randomisation : les antécédents de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (oui/non) et la présence d'une atteinte ganglionnaire (oui/non) (le troisième critère de stratification à la randomisation, la méthode choisie pour la SFO, n'a pas été retenu pour le test du log-rank stratifié). Les hazard ratios et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir d'un modèle de régression de Cox stratifié. Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole selon: l'âge de la patiente à la randomisation, le type et schéma de chimiothérapie, le traitement locorégional, la taille de la tumeur, le grade de la tumeur, le statut ER/PgR, la prise antérieure de trastuzumab et le statut HER2. Un hazard ratio ajusté sur des variables pronostiques choisies a priori (identiques à celles retenues pour les analyses en sous-groupes) a également été estimé (analyse de sensibilité). <u>Principaux amendements au protocole :</u> Un taux d'événements annuel plus faible que prévu (2% au lieu de 8%) constaté en octobre 2010 a conduit à l'amendement n°2 du 14/07/2011 : - la comparaison SFO plus tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie, testée à un seuil de significativité α de 0,05, devient l'objectif principal de l'étude, - la comparaison SFO plus exemestane par rapport au tamoxifène en monothérapie devient un objectif secondaire, - le gel de base pour l'analyse finale a été prévu après un suivi médian de 5 ans sur la base d'un nombre estimé de 186 événements comptant pour la survie sans maladie,

⁹ Bernhard J, Hürny C, Coates AS et al, for the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Quality of life assessment in patients receiving adjuvant therapy for breast cancer: The IBCSG approach. *Ann Oncol* 1997 ; 8: 825-835

- les 4 analyses intermédiaires initialement prévues au protocole sont supprimées.

Il est à noter que le nombre d'événements estimés à la date de l'analyse finale permettait de démontrer une réduction de 25% du nombre d'événements avec l'association SFO plus tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie avec une puissance de 52%.

Résultats :

► Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Un total de 3 066 patientes (dont 194 en France) a été randomisé, dont 1 021 dans le groupe tamoxifène en monothérapie, 1 024 dans le groupe SFO + tamoxifène et 1 021 dans le groupe SFO + exemestane. En raison de retraits de consentement, la population ITT a été de 3 047 patientes, dont 1 018 dans le groupe tamoxifène en monothérapie, 1 015 dans le groupe SFO + tamoxifène et 1 014 dans le groupe SFO + exemestane.

Les patientes étaient âgées en médiane de 43 ans, majoritairement d'origine caucasienne (86,1%). Les récepteurs hormonaux (aux œstrogènes et/ou à la progestérone) étaient exprimés dans les tumeurs de la quasi-totalité des patientes (99,9%).

Environ la moitié des patientes (1 084/2 033, 53,3%) avait reçu antérieurement une chimiothérapie, dont : 8,4% une chimiothérapie néoadjuvante, 42,6% une chimiothérapie adjuvante et 2,4% les deux. La chimiothérapie a été à base d'anthracyclines et de taxanes 53% des patientes. Le délai médian entre la fin de la chimiothérapie et la randomisation a été d'environ 4 mois. Environ un quart des patientes était déjà sous traitement hormonal avant la randomisation.

A la date de l'analyse finale (31/03/2014), 24,2% (246/1 018) des patientes du groupe tamoxifène et 19,3% (196/1 015) des patientes du groupe SFO + tamoxifène recevaient toujours le traitement prévu au protocole. La durée de traitement a été inférieure à 5 ans (durée prévue au protocole) chez 21,7% (221/1 018) des patientes du groupe tamoxifène et 11,5% (117/1 015) des patientes du groupe SFO plus tamoxifène. Le traitement par triptoréline a été interrompu précocement (durée inférieure à 5 ans) chez 22,1% (209/ 943) des patientes du groupe SFO plus tamoxifène.

Tableau 1 : Principales caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes à l'inclusion – étude SOFT

	tamoxifène N=1 018	SFO + tamoxifène N=1 015	Total N=2 033
Age, ans			
Médiane (min-max)	43 (21-55)	43 (21-58)	43 (21-58)
Par classe, n (%)			
<35	112 (11,0)	121 (11,9)	233 (11,5)
≥ 35 - <40	203 (19,9)	184 (18,1)	387 (19,0)
≥ 40 - <45	307 (30,2)	311 (30,6)	618 (30,4)
≥ 45 - <50	305 (30,0)	301 (29,7)	606 (29,8)
≥ 50	91 (8,9)	98 (9,7)	189 (9,3)
Récepteur hormonaux, n (% patientes)			
ER+ / PgR+	896 (88,0)	895 (88,2)	1791 (88,1)
ER+ / PgR-	76 (7,5)	83 (8,2)	159 (7,8)
ER+ / PgR inconnu	20 (2,0)	15 (1,5)	35 (1,7)
ER - / PgR+	26 (2,6)	20 (2,0)	46 (2,3)
Autre ou inconnu	0	2 (0,2)	2 (0,1)
Statut HER2, n (% patientes)			
Négatif	857 (84,2)	867 (85,4)	1724 (84,8)
Positif	117 (11,5)	119 (11,7)	236 (11,6)
Inconnu (non réalisé)	44 (4,3)	29 (2,9)	73 (3,6)
Grade de la tumeur, n (% patientes)			
1	275 (27,0)	265 (26,1)	540 (26,6)
2	492 (48,3)	514 (50,6)	1006 (49,5)
3	227 (22,3)	212 (20,9)	439 (21,6)

Inconnu	24 (2,4)	24 (2,4)	48 (2,4)
Taille de la tumeur, n (%) patientes)			
<1	167 (16,4)	160 (15,8)	327 (16,1)
1-2 cm	509 (50,0)	496 (48,9)	1005 (49,4)
>2-5 cm	280 (27,5)	293 (28,9)	573 (28,2)
>5 cm	35 (3,4)	41 (4,0)	76 (3,7)
Inconnu	27 (2,7)	25 (2,5)	52 (2,6)
Durée entre la chirurgie* et la randomisation (en mois), médiane (min-max)	3,2 (0,4-15,9)	3,3 (0,1-16,7)	3,2 (0,1-16,7)
Antécédent de chimiothérapie, n (%)			
Non	476 (46,8)	473 (46,6)	949 (46,7)
Oui	542 (53,2)	542 (53,4)	1084 (53,3)
<i>néoadjuvante</i>	88 (8,6)	82 (8,1)	170 (8,4)
<i>adjuvante</i>	433 (42,5)	433 (42,7)	866 (42,6)
<i>néoadjuvante et adjuvante</i>	21 (2,1)	27 (2,7)	48 (2,4)
Antécédent de traitement hormonal**, n (%)	276 (27,1)	246 (24,2)	522 (25,7)
Antécédent de traitement HER2+, n (%)	73 (7,2)	68 (6,7)	141 (6,9)
CCS : chirurgie conservatrice du sein : ET : Ecart-type. *incluant CCS avec radiothérapie, ou radiothérapie non connue **entre le diagnostic et la randomisation			

► Méthode utilisée pour la suppression de la fonction ovarienne (SFO)

La méthode de SFO utilisée a été la triptoréline pour 943/1 015 patientes (92,9%) (**dont triptoréline seule 80,7%** et triptoréline puis ovariectomie 11,9% ou irradiation 0,9%), l'ovariectomie ou l'irradiation ovarienne pour 55/1 015 patientes (5,4%). A noter qu'aucune SFO n'a été utilisée chez 17/1 015 patientes (1,7%).

A la date de l'analyse principale (31/03/2014) soit après un suivi médian de 67,1 mois (5,6 ans), 762/1 015 patientes (75,1%) avaient débuté et arrêté précocement leur traitement par triptoréline. Parmi ces patientes la durée moyenne de traitement par triptoréline a été de 46 mois, soit 3,8 ans.

► Critère de jugement principal : Survie sans maladie

Lors de l'analyse finale (31/03/2014), prévue par amendement au protocole, réalisée sur 2 033 patientes, après un suivi médian de 67,1 mois (5,6 ans) et observation de 299 événements, la survie sans maladie n'a pas été différente entre les groupes SFO + tamoxifène et tamoxifène en monothérapie (HR=0,83 ; IC95% [0,66 ; 1,04] ; p= 0,10, supérieur au seuil prédéfini de 0,05, NS) (cf. tableau 2).

Une analyse exploratoire de sensibilité utilisant un modèle de COX multivarié avec ajustement sur des variables pronostiques choisies a priori, suggère une différence sur la survie sans maladie en faveur de l'association SFO + tamoxifène (HR ajusté =0,78 IC95% [0,62 ; 0,98]).

A titre informatif et descriptif, l'analyse en sous-groupe prévue au protocole selon l'antécédent de chimiothérapie suggère une absence de différence sur la survie sans maladie entre les groupes SFO + tamoxifène et tamoxifène en monothérapie, que les patientes aient reçu au préalable une chimiothérapie ou non : HR = 0,82 IC95% [0,64 ; 1,07] chez les patientes prétraitées par chimiothérapie et HR = 0,83 IC95% [0,52 ; 1,34] chez les patientes naïves de chimiothérapie (cf. annexe).

A titre informatif et descriptif, une analyse de suivi non prévue au protocole (31/12/2016), après un suivi médian de 7,9 ans, suggère un résultat similaire en terme de HR (HR=0,76, IC95% : [0,62 ; 0,93]). A noter que ces données ne sont pas exhaustives dans la mesure elles n'ont pas été disponibles pour 56/426 centres participants à l'étude SOFT.

Tableau 2 : Etude SOFT - Résultats sur la survie sans maladie - analyse du 31/03/2014 (analyse finale)

	Survie sans maladie (critère de jugement principal)	
	<u>Comparaison SFO plus tamoxifène versus tamoxifène en monothérapie</u> <u>(objectif principal de l'étude suite à un amendement au protocole)</u>	
	SFO plus tamoxifène N=1015	Tamoxifène en monothérapie N=1018
Nombre d'événements, n (%)	139 (13,7)	160 (15,7)
<i>récidive invasive au niveau local, régional ou à distance</i>	108 (10,6)	123 (12,1)
<i>nouveau cancer invasif dans le sein controlatéral</i>	12 (1,2)	16 (1,6)
<i>tumeur secondaire</i>	19 (1,9)	17 (1,7)
<i>décès sans événement cancéreux préalable</i>	-	4 (0,4)
HR IC _{95%} p*	0,83 [0,66 ; 1,04] 0,10 (supérieur au seuil prédéfini de 0,05, NS)	
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%) IC _{95%}	86,6 [84,2 ; 88,7]	84,7 [82,2 ; 86,9]

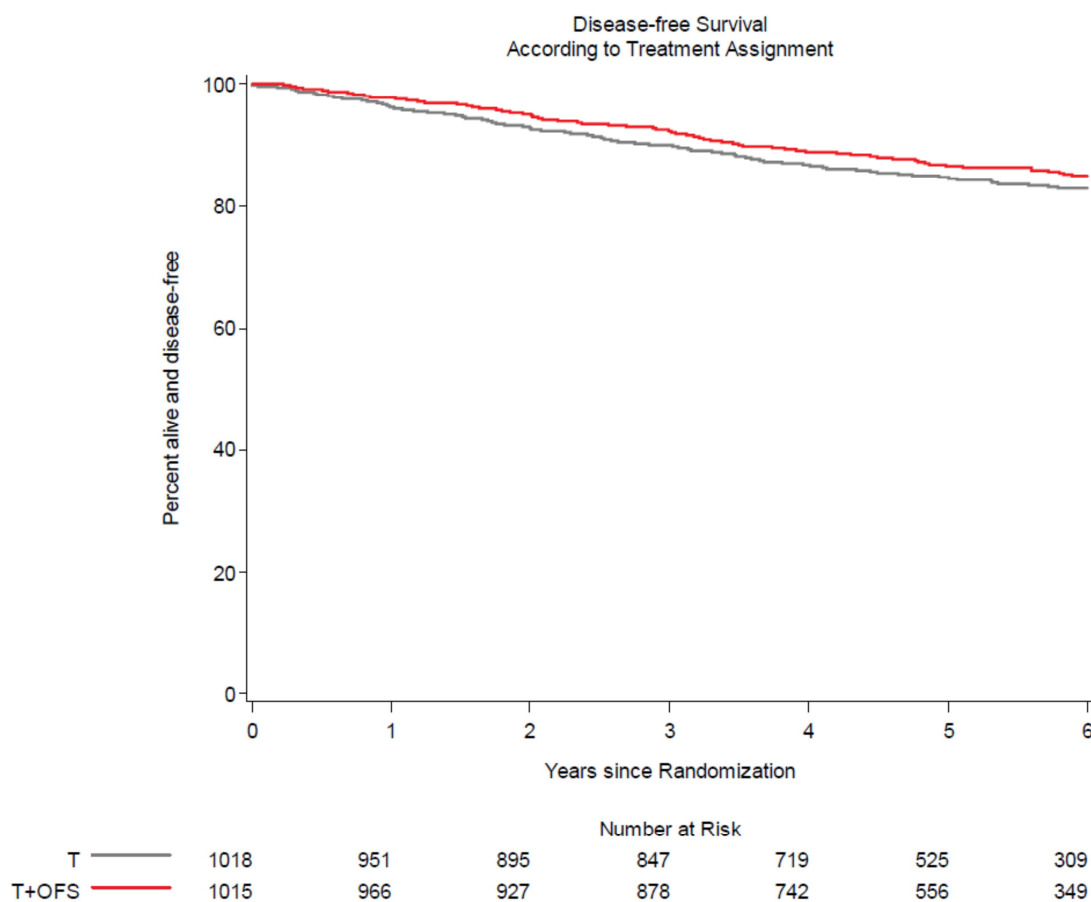


Figure 1 : Etude SOFT – Résultats sur le critère de jugement principal : courbes de Kaplan-Meier de survie sans maladie (analyse finale au 31/03/2014)

► Critères de jugement secondaires (analyse non hiérarchisée sans contrôle du risque alpha)

En l'absence de significativité statistique lors de l'analyse de la survie sans maladie (critère de jugement principal), les résultats sur les critères de jugement secondaires lors de l'analyse finale (31/03/2014) sont présentés uniquement à titre informatif et descriptif.

Ils suggèrent une absence de différence sur le temps sans survenue d'un événement lié au cancer du sein, le temps sans récurrence à distance et la survie globale entre les groupes SFO plus tamoxifène et tamoxifène en monothérapie. Le taux de survie globale à 5 ans a été de 95,1% (IC95% [93,4 ; 96,3]) dans le groupe tamoxifène en monothérapie et de 96,7% (IC95% [95,2 ; 97,7]) dans le groupe SFO plus tamoxifène (HR = 0,74 IC95% [0,51 ; 1,09]).

Une analyse de suivi non prévue au protocole (31/12/2016), après un suivi médian de 7,9 ans, suggère un résultat similaire en termes de survie globale (HR = 0,67 IC95% [0,48 ; 0,92]).

8.1.2 Suppression de la fonction ovarienne (SFO) plus exemestane *versus* tamoxifène en monothérapie

Compte-tenu de l'absence de significativité statistique lors de l'analyse de la survie sans maladie pour la comparaison SFO + tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie (critère de jugement principal de l'étude SOFT), les résultats de la comparaison exemestane plus suppression de la fonction ovarienne par rapport au tamoxifène en monothérapie (objectif secondaire de l'étude SOFT, analyse non hiérarchisée sans contrôle du risque alpha) ne peuvent être retenus. A titre informatif et descriptif, ceux-ci suggèrent un bénéfice en termes de survie sans maladie avec l'association SFO plus exemestane par rapport au tamoxifène en monothérapie (HR=0,68 ; IC95% [0,53 ; 0,86]).

08.2 Qualité de vie des patientes

Des données de qualité de vie ont été recueillies dans l'étude SOFT. Cependant, compte tenu du caractère ouvert de l'étude SOFT, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie. De plus, à 24 mois le taux de remplissage global des questionnaires a été de 82,7% puis a ensuite été inférieur à 80% dans les analyses suivantes, ces dernières ne seront donc pas présentées.

Elles sont résumées et présentées à titre indicatif.

D'une façon générale, les patientes du groupe SFO plus tamoxifène ont rapporté une dégradation plus importante de la qualité de vie en lien avec les items suivants par rapport aux patientes du groupe tamoxifène en monothérapie: bouffées de chaleur, troubles de la libido, sécheresse vaginale, troubles du sommeil (à court terme). Aucune différence n'a été relevée entre les deux groupes concernant les items humeur et bien-être physique.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude SOFT

Les données rapportées ci-après sont celles des groupes SFO + tamoxifène et tamoxifène en monothérapie en date du 03/09/2014. Aucune donnée spécifique au sous-groupe de patientes traitées par la triptoréline n'est disponible.

La population de tolérance (patients ayant reçu en partie ou en totalité le traitement alloué) a été de 2 014 patientes, dont 1 007 patientes dans le groupe SFO plus tamoxifène et 1 007 patientes dans le groupe tamoxifène en monothérapie. Cependant les données de tolérance n'ont pas été disponibles pour 3 patientes ayant retiré leur consentement au cours des 3 premiers mois de traitement. La population de tolérance a donc été de 1 005 patientes dans le groupe SFO plus tamoxifène et 1 006 patientes dans le groupe tamoxifène en monothérapie.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 989/1 005 patientes (98,4%) dans le groupe SFO plus tamoxifène et 959/1 006 patientes (95,3%) dans le groupe tamoxifène en monothérapie.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10%) ont été notamment, respectivement dans les groupes SFO plus tamoxifène et tamoxifène en monothérapie, les bouffées de chaleur (93,4% et 79,8%), la dépression (51,9% et 46,6%), l'hyperhidrose (61,8% et 48,3%), l'insomnie (57,2% et 46,3%), l'hypertension (23,2% et 17,2%), la fatigue (62,8% et 59,9%), l'ostéoporose (20% et 12,3%), la sécheresse vaginale (49,8% et 41,8%), la diminution de la libido (47,5% et 42,4%), l'incontinence urinaire (18,4% et 16,1%) et les troubles musculo-squelettiques (75,1% et 69%).

Au moins un EI de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 315/1 005 patientes (31,3%) dans le groupe SFO + tamoxifène et 238/1 006 patientes (23,7%) dans le groupe tamoxifène en monothérapie. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été notamment dans le groupe SFO + tamoxifène et le groupe tamoxifène en monothérapie : les bouffées de chaleur (13,2% versus 7,6%), les troubles musculo-squelettiques (5,5% versus 6,3%) et l'hypertension (7,5% versus 5,4%).

L'incidence des EI graves a été comparable entre le groupe SFO + tamoxifène (13,8%) et le groupe tamoxifène en monothérapie (15,4%), les EI graves les plus fréquents ont été notamment : un fibrome utérin, une dépression, une thrombose veineuse profonde.

Les arrêts de traitement par tamoxifène pour EI ont été de 5,6% dans le groupe SFO plus tamoxifène et 9,6% dans le groupe tamoxifène en monothérapie et par ailleurs 8,9% des patientes du groupe SFO plus tamoxifène ont arrêté la triptoréline en raison d'un EI.

Principaux EI d'intérêt particulier

Effets sur l'os (ostéoporose et risque de fracture)

L'ostéoporose a été plus fréquemment rapportée dans le groupe SFO plus tamoxifène par rapport au groupe tamoxifène en monothérapie (20% versus 12,3%), cependant les ostéoporoses de grade ≥ 3 ont été rapportées avec une fréquence similaire (0,3% versus 0,1%). La fréquence des fractures a été similaire dans les deux groupes (5,4% versus 4,9%). La cause la plus fréquente des fractures a été les traumatismes (43/57 cas dans le groupe SFO plus tamoxifène et 38/58 cas dans le groupe tamoxifène en monothérapie). Le nombre de fractures dues à l'ostéoporose a été de 2/57 dans le groupe SFO plus tamoxifène et 1/58 dans le groupe tamoxifène en monothérapie. A noter que l'utilisation des bisphosphonates a été rapportée chez 10,7% des patientes dans le groupe SFO plus tamoxifène et 6,8% des patientes dans le groupe tamoxifène en monothérapie.

Hypertension

L'hypertension a été plus fréquemment rapportée dans le groupe SFO plus tamoxifène par rapport au groupe tamoxifène en monothérapie (23,2% versus 17,2%). Une hypertension de grade ≥ 3 a été rapportée chez 7,5% de patientes dans le groupe SFO plus tamoxifène et 5,4% des patientes dans le groupe tamoxifène en monothérapie.

Hyperglycémie et diabète

L'hyperglycémie et le diabète ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe SFO plus tamoxifène par rapport au groupe tamoxifène seul (4,6% et 3,5% versus 1,6% et 1,8%). Un diabète de grade ≥ 3 a été rapporté chez 1,4% des patientes dans le groupe SFO plus tamoxifène et 0,3% des patientes dans le groupe tamoxifène en monothérapie. Les données de tolérance après un suivi médian de 7,9 ans (analyse de suivi du 31/12/2016), confirment les résultats rapportés au 03/09/2014.

Les données de tolérance avec l'exemestane en association à la SFO ont été uniquement analysées de façon combinée dans la méta-analyse des études SOFT-TEXT (non retenue car les patientes incluses dans l'étude TEXT – naïves de chimiothérapie - ne correspondaient pas à l'AMM) et ne sont donc pas rapportées.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 5.0 du 28/02/2017)

Dans l'indication « Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. », les points de suivi particuliers identifiés pour DECAPEPTYL sont :

Tableau 3 : Point de suivi particuliers pour DECAPEPTYL

Risques importants identifiés	- ostéoporose et fractures ; - hypertension ; - hyperglycémie et diabète ; - dépression (incluant dépression sévère) ; - événements thromboemboliques ; - ischémie cérébrale et hémorragie cérébrale ; - maladie cardio-vasculaire.
Risques importants potentiels	- syndrome d'hyperstimulation ovarienne ; - tératogénicité.
Informations manquantes	- utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de la triptoréline (DECAPEPTYL LP 3 mg) dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce repose sur l'étude de phase III SOFT, réalisée par l'*International Breast Cancer Study Group* (IBCSG), ayant comparé le tamoxifène en association à la suppression de la fonction ovarienne (SFO) par rapport au tamoxifène en monothérapie en termes de survie sans maladie (objectif principal de l'étude après amendement).

La Commission souligne les réserves majeures suivantes :

- l'impossibilité d'évaluer la quantité d'effet intrinsèque de la triptoréline, dans la mesure où la SFO pouvait être obtenue par différentes méthodes dans cette étude (92,9% des patientes ont reçu une administration mensuelle de triptoréline à la dose de 3,75 mg en intra-musculaire dont triptoréline seule 80,7%, et 5,4 % ont eu une ovariectomie bilatérale ou une irradiation ovarienne).
- le caractère non-superposable de la population retenue par l'AMM de DECAPEPTYL par rapport à celle de l'étude SOFT, qui a inclus à la fois des patientes confirmées comme non ménopausées après chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante (53,3%, 1 084/2 033 patientes) et des patientes naïves de chimiothérapie (46,7%, 949/2 033 patientes),
- le protocole de l'étude SOFT n'avait pas prévu de collecter des données spécifiques dans le sous-groupe des patientes à haut risque de récurrence, population de l'AMM. L'assimilation du sous-groupe des patientes recevant une chimiothérapie à un sous-groupe de patientes à haut risque de récurrence n'est pas considéré par la Commission comme méthodologiquement acceptable en raison du caractère post hoc de cette assimilation. La Commission relève par ailleurs l'absence d'homogénéité dans les recommandations nationales et internationales sur les critères permettant d'identifier les patientes à haut risque de récurrence.

Ces réserves majeures ayant été soulignées, la Commission précise que le seul résultat valide de l'étude SOFT au plan méthodologique est issu de l'analyse du critère de jugement principal à 5 ans. Or cette analyse n'a pas démontré de différence sur la survie sans maladie (critère de

jugement principal) entre le groupe SFO plus tamoxifène et le groupe tamoxifène en monothérapie lors de l'analyse finale après un suivi médian de 67 mois, soit 5,6 ans (31/03/2014) : HR= 0,83 ; IC95% [0,66 ; 1,04] ; p=0,10 (supérieur au seuil prévu de 0,05 ; NS), avec un taux de survie sans maladie à 5 ans de 86,6% dans le groupe SFO plus tamoxifène et de 84,7% dans le groupe tamoxifène en monothérapie.

A titre informatif et descriptif, la survie globale (critère de jugement secondaire, analyse non hiérarchisée sans contrôle du risque alpha) n'a pas été différente entre les deux groupes, avec un taux de survie globale à 5 ans a été de 95,1% (IC95% [93,4 ; 96,3]) dans le groupe tamoxifène en monothérapie et de 96,7% (IC95% [95,2 ; 97,7]) dans le groupe SFO plus tamoxifène (HR = 0,74 IC95% [0,51 ; 1,09]). Une analyse de suivi non prévue au protocole initial et ne portant pas sur la totalité des centres participants (données manquantes pour 56/426 centres), après un suivi médian de 7,9 ans (au 31/12/2016), suggère un résultat similaire en termes de survie globale (HR = 0,67 IC95% [0,48 ; 0,92]).

Compte-tenu de la démonstration de l'absence de différence sur la survie sans maladie pour la comparaison SFO plus tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie (objectif principal de l'étude SOFT), les résultats de la comparaison SFO plus exemestane par rapport au tamoxifène en monothérapie ne peuvent être retenus (objectif secondaire de l'étude SOFT, analyse non hiérarchisée sans contrôle du risque alpha).

L'adjonction de la SFO au tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie a augmenté la fréquence :

- des événements indésirables de grades 3 ou 4 (31,3% vs 23,7%)
- des bouffées de chaleur (93,4% vs 79,8%),
- de la dépression (51,9% vs 46,6%),
- de l'hypertension (23,2% vs 17,2%),
- de l'ostéoporose (20% vs 12,3%),
- de la sécheresse vaginale (49,8% vs 41,8%) et
- des troubles musculo-squelettiques (75,1% vs 69%).

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude SOFT, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie des patientes.

En conclusion, malgré l'impossibilité d'évaluer la quantité d'effet intrinsèque de la triptoréline en association au tamoxifène et compte tenu du caractère non concluant de l'étude SOFT sur la survie sans maladie à 5 ans, l'impact de la triptoréline sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. Il convient également de noter que la dose de triptoréline utilisée dans l'essai SOFT est de 3,75 mg par mois alors que la spécialité DECAPEPTYL LP 3 mg objet du présent avis permet une administration mensuelle de 3 mg de triptoréline.

L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, cependant l'adjonction d'une suppression de la fonction ovarienne au tamoxifène est susceptible de dégrader la qualité de vie par rapport au tamoxifène en monothérapie, eu égard au profil de tolérance en particulier à court terme de l'association.

En conséquence, DECAPEPTYL LP 3 mg n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire a indiqué qu'aucune étude n'était en cours ou à venir avec DECAPEPTYL LP 3 mg.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement systémique adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce comporte habituellement une hormonothérapie, précédée ou non d'une chimiothérapie, en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements : en particulier l'expression de récepteurs à l'HER2, les caractéristiques anatomo-pathologiques de la tumeur au diagnostic (stade TNM, taille de la tumeur, atteinte ou non des ganglions axillaires), mais aussi l'âge de la patiente, son état général et les comorbidités présentes^{3,4,5}. Le traitement systémique adjuvant doit débiter dans les 3 à 6 semaines après la chirurgie⁵. En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. Une thérapie ciblant le récepteur HER2 n'est indiquée qu'en association avec une chimiothérapie et en cas de surexpression significative de HER2^{3,4,5}.

Chez la femme non ménopausée, l'hormonothérapie de référence est le tamoxifène pendant 5 ans^{3,4}. Une suppression de la fonction ovarienne, en sus du tamoxifène, est à discuter au cas par cas selon l'ESMO³ et chez les patientes à haut risque de récurrence (comprenant les patientes jeunes, avec une tumeur de haut grade et avec atteinte ganglionnaire) selon le NCCN⁴. En France, le référentiel REMAGUS 2016-2017 (référentiel commun aux Instituts Curie et Gustave Roussy) précise que la suppression de la fonction ovarienne est une option en association au tamoxifène "dans les formes graves, chez les femmes de moins de 40 ans ayant reçu une chimiothérapie".

L'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase (exemestane, létrozole ou anastrozole) en association à la suppression de la fonction ovarienne est une option selon l'ESMO en cas de contre-indication au tamoxifène et selon le NCCN pour les femmes à haut risque de récurrence en alternative au tamoxifène (hors AMM car les inhibiteurs de l'aromatase sont autorisés en traitement adjuvant du cancer du sein uniquement chez les femmes ménopausées).

Place de DECAPEPTYL LP 3 mg

Prenant en compte les résultats de la seule étude disponible (étude SOFT) dont l'objectif principal n'a pas été atteint, et qui a démontré l'absence d'intérêt de l'ajout de la SFO (dont la triptoréline) au tamoxifène à 5 ans en traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce, par rapport au tamoxifène en monothérapie, la Commission considère qu'il n'y a pas lieu de modifier la stratégie de prise en charge actuelle du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez la femme non ménopausée reposant sur le tamoxifène en monothérapie.

Par conséquent, DECAPEPTYL LP 3 mg n'a pas de place dans la stratégie actuelle.

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

010.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du sein invasif hormonosensible à un stade précoce est une maladie grave, pouvant engager le pronostic vital, en particulier en cas de récurrence.
- Il s'agit d'un traitement préventif de la récurrence.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- Il existe une alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.
- DECAPEPTYL LP 3 mg n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce (cf. 09.0).

■ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité du cancer du sein invasif hormonosensible à un stade précoce, en particulier en cas de récurrence,
- Son incidence,
- L'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié (démonstration de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité),
- L'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes en raison du caractère ouvert de l'étude,
- L'absence d'impact sur l'organisation des soins.

DECAPEPTYL LP 3 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En l'état actuel du dossier, compte tenu :

- de la démonstration de l'absence de bénéfice en survie sans maladie à 5 ans de l'adjonction de la suppression de la fonction ovarienne (incluant la triptoréline) au tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie, en traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce dans l'étude SOFT,
- de l'impossibilité d'évaluer la quantité d'effet intrinsèque de la triptoréline sur la base des données disponibles ;
- et du profil de tolérance en défaveur de l'adjonction de la suppression de la fonction ovarienne (SFO), incluant la triptoréline, au tamoxifène par rapport au tamoxifène en monothérapie,

la Commission considère que le service médical rendu par DECAPEPTYL LP 3 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

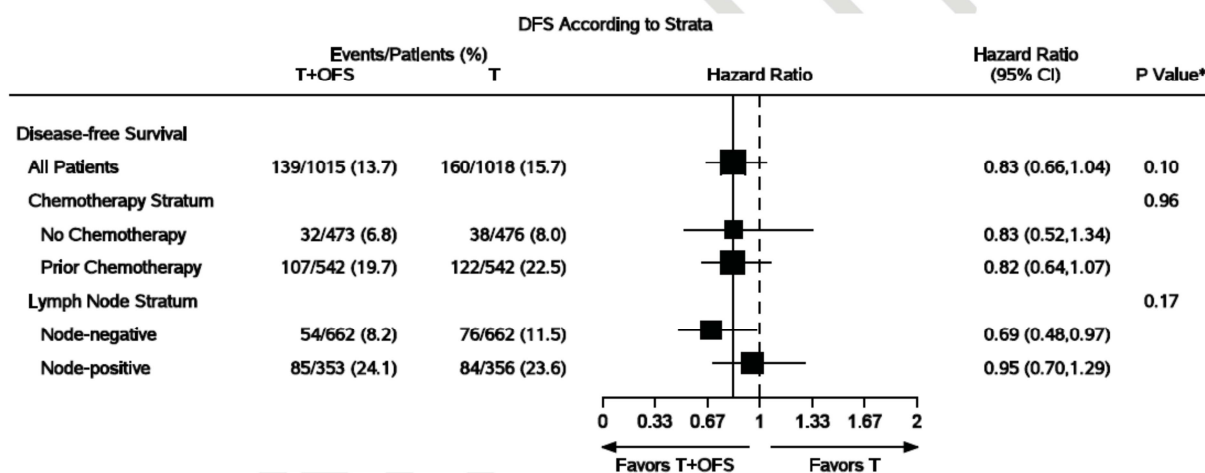
Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

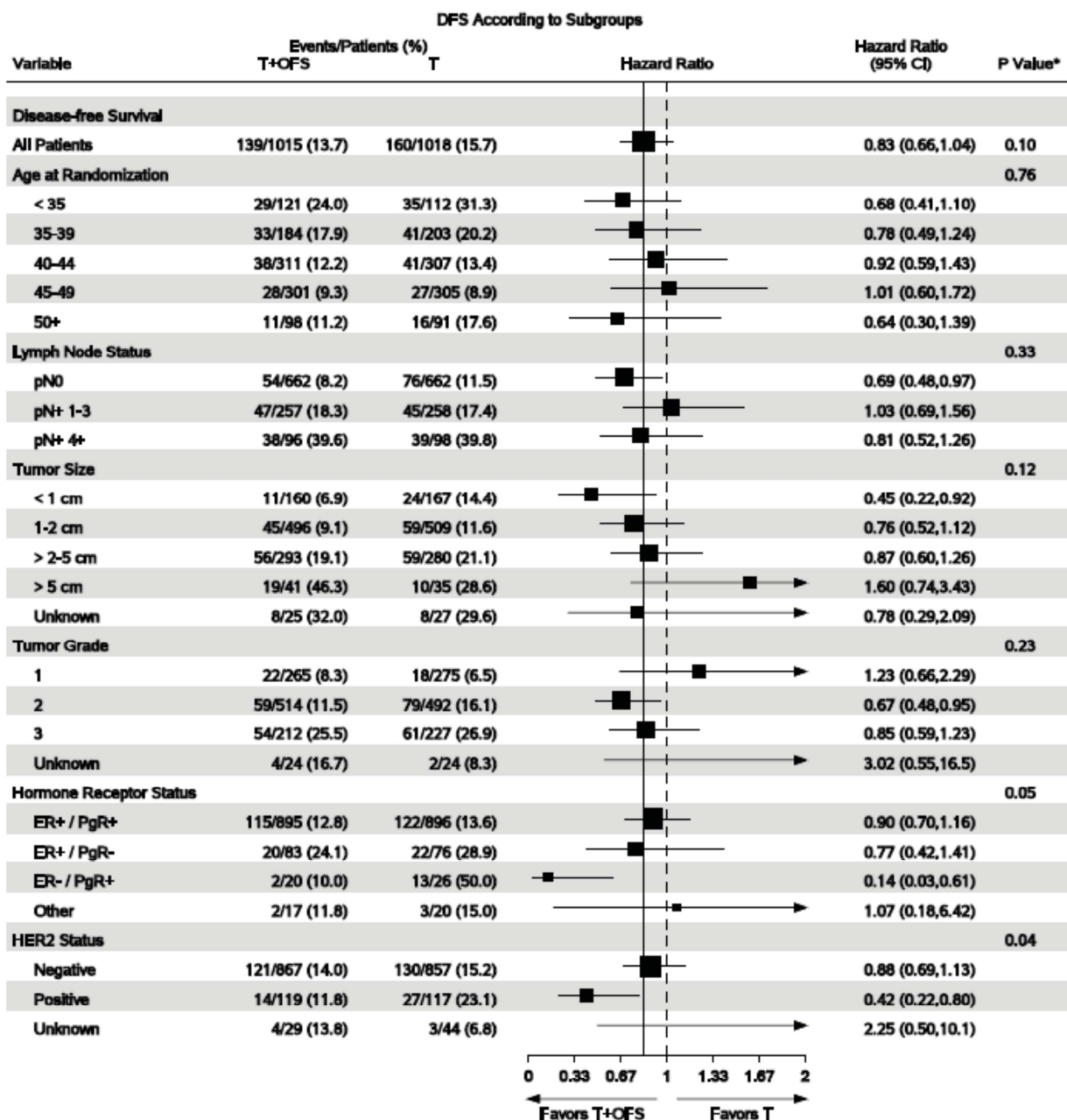
La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie » et aux posologies de l'AMM.

Analyses en sous-groupes exploratoires (basée sur les critères de stratification) sur le critère principal de survie sans maladie – étude SOFT (analyse finale au 31/03/2014)



*pour la population totale, valeur p basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs du modèle de Cox, à savoir les antécédents de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (oui/non) et la présence d'une atteinte ganglionnaire (oui/non) ; pour les sous-groupes « antécédents de chimiothérapie » et « atteinte ganglionnaire », valeur p basée sur un test d'interaction.

Autres analyses en sous-groupes exploratoires sur le critère principal de survie sans maladie – étude SOFT (analyse finale au 31/03/2014)



* *pour la population totale, valeur p basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs du modèle de Cox, à savoir les antécédents de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (oui/non) et la présence d'une atteinte ganglionnaire (oui/non) ; pour les autres sous-groupes, valeur p basée sur un test d'interaction.

Indicateurs de qualité de vie des patientes dans l'étude SOFT

QL Indicator	Form ¹	Details
Physical well-being	QLC	Original Scale: 0-100 (Good – Lousy) Analysis Scale: 0-100 (Lousy – Good)
Mood	QLC	Original Scale: 0-100 (Happy – Miserable) Analysis Scale: 0-100 (Miserable – Happy)
Tiredness	QLC	Original Scale: 0-100 (None – A lot) Analysis Scale: 0-100 (A lot – None)
Appetite	QLC	Original Scale: 0-100 (Good – None) Analysis Scale: 0-100 (None – Good)
Hot flushes	QLC	Original Scale: 0-100 (None – A lot) Analysis Scale: 0-100 (A lot – None)
Feeling sick (nausea/vomiting)	QLC	Original Scale: 0-100 (None – A lot) Analysis Scale: 0-100 (A lot – None)
Coping effort	QLC	Original Scale: 0-100 (No effort at all – A great deal of effort) Analysis Scale: 0-100 (A great deal of effort – No effort at all)
Supported	QLC	Original Scale: 0-100 (Very much – Not at all) Analysis Scale: 0-100 (Not at all – Very much)
Arm restricted	QLC	Original Scale: 0-100 (Not at all – A lot) Analysis Scale: 0-100 (A lot – Not at all)
Current condition	QLC	Original Scale: 0-100 (Perfect Health – Worst Health) Analysis Scale: 0-100 (Worst Health – Perfect Health)
Being irritable	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)

QL Indicator	Form ¹	Details
Sweats	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Vaginal discharge	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Vaginal dryness	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Vaginal itching/irritation	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Sleep disturbance	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Feeling dizzy	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Headaches	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Bone or joint pain	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Troubled by weight gain	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Loss of sexual interest	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)
Bothered by treatment- related difficulties	QLM	Original Scale: 0-100 (Not at all – Severely) Analysis Scale: 0-100 (Severely – Not at all)
Difficulties becoming aroused	QLM	Original Scale: 0-100 (None – Severe) Analysis Scale: 0-100 (Severe – None)

Abbreviations: QLC=QL Core form; QLM=QL module form