



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 juillet 2006

AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé
Boîte de 30 comprimés : 352 796-6

Exemestane

Laboratoire PFIZER

Liste I

Date de l'AMM : 19 novembre 1999

Rectificatif d'AMM du 13 décembre 2005 (extension d'indication)

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription.

Inscription Sécurité sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « **AROMASINE est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène** ».

L'exemestane (AROMASINE) est indiqué désormais dans le traitement hormonal adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes selon un schéma séquentiel combinant le tamoxifène puis AROMASINE. Chez les patientes traitées depuis 2 à 3 ans avec succès par tamoxifène, le traitement séquentiel a été plus efficace qu'un traitement par tamoxifène poursuivi pendant 5 ans. Le profil de tolérance de ces deux stratégies thérapeutiques est différent.

Les données cliniques actuelles ne permettent pas de positionner le traitement séquentiel par rapport à un traitement par inhibiteur de l'aromatase pendant 5 ans ou par rapport à un traitement par tamoxifène 5 ans puis par létrozole (FEMARA) .

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Exemestane

1.2. Indications

- AROMASINE est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène (**extension d'indication**).
- AROMASINE est indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogène.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.

1.3. Posologie

- Adultes et personnes âgées :

La dose recommandée d'AROMASINE est de 1 comprimé à 25 mg à prendre une fois par jour, de préférence après un repas. Le traitement par AROMASINE devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement par AROMASINE devra être maintenu jusqu'à une durée totale de cinq ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'AROMASINE). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, le traitement par AROMASINE devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

Enfants : l'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L02	: THERAPEUTIQUE ENDOCRINE
L02B	: ANTIHORMONES ET APPARENTES
L02BG :	: INHIBITEURS ENZYMATIQUES
L02BG06	: Exemestane ¹

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Autres inhibiteurs de l'aromatase :

- anastrozole (ARIMIDEX 1 mg, comprimé).

Indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs, en traitement adjuvant.

- létrozole (FEMARA 2,5 mg, comprimé)

Indiqué chez les femmes ménopausées ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans en prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce (pour une durée d'au moins 2 ans).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Tamoxifène : NOLVADEX 10 mg et 20 mg et leurs génériques.
- Les cytotoxiques ayant l'indication du traitement adjuvant.

¹ L'exemestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible spécifique de l'aromatase.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'extension d'indication de l'exemestane (AROMASINE) dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce repose sur les résultats d'une étude clinique (étude IES) réalisée chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein infiltrant unilatéral histologiquement confirmé avec résection chirurgicale complète et exprimant des récepteurs aux estrogènes.

Après la prise du tamoxifène pendant 2 à 3 ans, cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de deux options thérapeutiques pour la poursuite du traitement :

- soit remplacer le tamoxifène par l'exemestane 25 mg/j,
- soit continuer le tamoxifène (à la posologie de 20 à 30 mg/j),

et de telle sorte que la durée de l'hormonothérapie soit de 5 ans au total (conformément à la durée préconisée dans les recommandations pour la pratique clinique).

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle. Les patientes devaient avoir eu un traitement adéquat du cancer primitif, ayant inclus une radiothérapie post-opératoire en cas de chirurgie conservatrice. Les patientes pouvaient avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été la survie sans maladie notée DFS² (« disease free survival ») .

La survie globale, l'incidence du cancer du sein contralatéral, la tolérance ont été des critères secondaires de jugement.

Le protocole prévoyait aussi d'évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie, la trophicité utérine, la densité minérale osseuse et l'incidence des fractures osseuses.

Résultats :

Note. Les résultats de l'étude IES ont fait l'objet d'une publication³ après 30,6 mois de suivi médian, puis d'une communication sous forme d'un abstract⁴ lors du Congrès de l'American Society of Clinical Oncology 2006 après un suivi médian de 55,7 mois.

Caractéristiques des patientes : l'analyse de l'efficacité a concerné 2 352 patientes dans le groupe exemestane et 2 372 patientes dans le groupe tamoxifène. L'âge médian des patientes a été de 64 ans. Un envahissement ganglionnaire était présent au moment du diagnostic chez 44% des patientes dans les deux groupes. 56 patientes (2,4%) dans le groupe exemestane et 66 patientes (2,8%) dans le groupe tamoxifène avaient des

² Le délai de survie sans maladie correspond à la différence entre la date de survenue d'une récurrence de cancer du sein quel que soit le site (récurrence loco-régionale ou rechute à distance), de diagnostic de deuxième cancer primitif du sein ou de décès de toute cause et la date de randomisation pour les sujets ayant eu un événement et à la différence entre la date de dernières nouvelles et la date de randomisation pour les sujets n'ayant pas eu d'événement à la date de dernières nouvelles. Pour chaque patiente, seul le 1er événement est pris en compte dans le calcul de la DFS.

³ Coombes RC et col. Intergroup Exemestane study. 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 (11) : 1081-92.

⁴ ASCO 42nd Annual Meeting : abstract LBA 527. Presented June 5, 2006.

récepteurs hormonaux négatif. Les récepteurs aux estrogènes étaient positifs chez environ 85% des patientes de l'étude.

Résultat sur le critère principal d'efficacité après environ 34,5 mois de suivi

213 événements correspondant au critère de jugement principal ont été rapportés dans le groupe exemestane et 306 dans le groupe tamoxifène. Une réduction de 31% de la survie sans maladie a été observée dans le groupe exemestane par rapport au groupe tamoxifène (RR = 0,69 ; $p < 0,00003$) en faveur du traitement « séquentiel ». Cet effet est retrouvé chez les patientes RE+.

La survie sans maladie à 3 ans a été estimée à 90% dans le groupe exemestane et à 86% dans le groupe tamoxifène (selon la méthode de Kaplan-Meier).

Parmi les critères secondaires d'efficacité, une amélioration de la survie sans récurrence à distance a été observée dans le groupe exemestane par rapport au groupe tamoxifène (RR = 0,70, $p < 10^{-2}$).

Résultats après une durée médiane d'observation actualisée de 55,7 mois

- 354 événements correspondant au critère principal ont été rapportés dans le groupe exemestane et 454 dans le groupe tamoxifène, soit une réduction de 24% de survenue des événements du critère principal comprenant les récurrences loco-régionales, les récurrences à distance, les seconds cancers primitifs du sein et les décès quelle qu'en soit la cause a été observée dans le groupe exemestane par rapport au groupe tamoxifène (RR = 0,76 ; $p = 0,0001$).

- 222 patientes étaient décédées dans le bras exemestane et 261 dans le groupe tamoxifène. La survie globale a été augmentée légèrement pour les patientes ayant reçu la séquence tamoxifène 2-3 ans puis AROMASINE (RR 0,85 ; $p = 0,08$) par rapport à celles ayant été traitées par tamoxifène durant 5 ans.

Sous-étude sur la qualité de vie

La qualité de vie des patientes de l'étude IES a été évaluée à l'aide du questionnaire FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) et de l'échelle ES (Endocrine Subscale). Cette appréciation a concerné 582 patientes, avec un taux de réponse à l'ensemble des questionnaires de suivi de l'ordre de 85%.

Le critère de jugement principal a été l'index TOI (Trial Outcome Index) correspondant à l'addition des scores obtenus aux différents items de l'échelle FACT-B.

Les résultats de cette évaluation ont fait l'objet d'une publication⁵. Durant une période de suivi de 2 ans, aucune différence en termes de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les patientes des deux groupes de l'étude.

Autres données présentées par le laboratoire

Comparaison indirecte des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant séquentiel du cancer du sein de la femme ménopausée RH+

Quatre études de phase III ont évalué l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant du cancer du sein après 2 à 3 ans d'hormonothérapie par tamoxifène : l'étude IES, les études ABCSG 8 et ARNO 95⁶ et l'étude ITA⁷.

⁵ Fallowfield LJ et col. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol. 2006 ; 24 (6) : 910-7.

⁶ Jakesz R, et col. ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005 ; 366 (9484) :455-62.

Méthodologie et patientes des études IES, ABCSG 8/ARNO 9 et ITA

	IES	ABCSG 8/ARNO 9	ITA
Méthodologie			
N	4724	3123	448
Plan expérimental	Etude randomisée en double aveugle multicentrique	2 études poolées randomisées ouvertes multicentriques	Etude randomisée ouverte monocentrique
Critère principal	DFS = Rechutes locales et à distance, Cancer controlatéral et décès	EFS = Rechute locale ou à distance, Cancer controlatéral	RFS = Rechutes locales ou à distance
Traitements comparés	Exemestane (AROMASINE®) vs. Tamoxifène après 2-3 ans de tamoxifène	Anastrozole vs. Tamoxifène après 2-3 ans de tamoxifène	Anastrozole vs. Tamoxifène après 2-3 ans de tamoxifène
Patientes			
Traitement complété	90% des patientes	55% des patientes	Non rapporté
Envahissement ganglionnaire	48%	27%	100%
Chimiothérapie antérieure	32%	0%	67%

Résultats cliniques des études IES, ABCSG 8/ARNO 9 et ITA

	IES	ABCSG 8/ARNO 9	ITA			
Efficacité						
Suivi	36 mois	28 mois	36 mois			
Survie sans maladie = DFS						
RR	0,69					
p	0,00003					
Gain absolu	3,8%					
Survie sans cancer du sein = EFS						
RR	0,65	0,59				
p	<0,00001	0,0008				
Gain absolu	3,8%	3,1%				
Survie sans récidive à distance						
RR	0,70	0,54	0,49			
p	0,0008	0,002	0,06 (NS)			
Gain absolu	2,6%	NR	NR			
Survie globale						
RR	0,86	NR				
p	0,23	0,16				
Gain absolu	0,8%	1%				
Tolérance	EXE	TAM	ANA	TAM	ANA	TAM
Troubles lipidiques	3,5% ^s	1,9%	NR	NR	9,3% ^s	4,0%
Fractures	NS	NS	2% ^s	1%	NS	NS
Ostéoporose	5,2% ^s	2,9%	NR	NR	NR	NR
Effets indésirables digestifs	4,4% ^{s*}	2,2%	2% ^{s**}	<1%	7,9% ^s	2,7%
Thrombo-embolique	0,7%	1,8% ^s	0,3%	1,3% ^s	NR	NR

^s différence significative ; * Diarrhées ; ** Nausées ; NR=Non rapporté ; NS=Non significatif

Les populations étudiées ne sont pas comparables notamment en termes de statut des récepteurs hormonaux ou d'envahissement ganglionnaire. La définition de l'événement diffère d'une étude à l'autre. En termes de tolérance, il existe également une hétérogénéité dans la définition des événements indésirables, des échelles d'évaluation utilisées et la recherche prospective prévue de chaque événement au sein de ces études. Il n'est donc pas possible de comparer les résultats de ces études.

Les résultats d'une étude comparative en cours (BIG 1-98) devraient permettre de préciser l'apport éventuel d'un traitement séquentiel par rapport aux autres options thérapeutiques possibles, dont celle consistant à prescrire durant 5 ans un inhibiteur de l'aromatase.

⁷ Boccardo Fet col. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol. 2005 1 ; 23 (22) : 5138-47.

3.2. Effets indésirables

- La survenue des événements indésirables a été recueillie chez 4 531 patientes de l'étude IES, 2 252 dans le groupe exemestane et 2 279 dans le groupe tamoxifène avec une durée médiane d'observation de l'ordre de 40 mois (3 ans). Des effets indésirables ont été rapportés chez 73,1% des patientes durant l'étude.

Le taux d'interruption du traitement lié à la survenue d'effets indésirables a été de 6,3% (148 patientes) dans le groupe exemestane et de 5,2% (124 patientes) dans le groupe tamoxifène.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des bouffées de chaleur (22%), des arthralgies (17%) et une fatigue (17%).

Des effets indésirables graves ont été jugés liés au traitement chez 2,6% des patientes traitées par exemestane et 3,9 % des patientes traitées par tamoxifène.

Le nombre de décès toute cause confondue, survenus durant la période de traitement ou les 30 jours qui ont suivi l'interruption du traitement n'a pas différé dans les deux groupes de l'étude et a été de l'ordre de 1,5%.

Comparé au tamoxifène, l'exemestane a été associé à une plus grande incidence d'arthralgie, insomnie, ostéoporose et moins fréquemment de diarrhée, hypercholestérolémie, paresthésie, syndrome du canal carpien, ulcère gastrique, neuropathie. Le tamoxifène a été associé à une plus grande incidence de crampes musculaires, polype utérin, hyperplasie de l'endomètre et thrombose veineuse profonde.

A l'exception des seconds cancers primitifs du sein, le nombre de patientes ayant eu un second cancer primitif a été plus important dans le groupe tamoxifène (86) que dans le groupe exemestane (55). Les cancer de l'utérus et du poumon ont été les plus fréquemment retrouvés dans les 2 groupes mais d'incidence 2 fois plus importante chez les patientes traitées par tamoxifène (respectivement 14 versus 6 et 13 versus 6). Un carcinome basocellulaire a été retrouvé chez 10 patientes traitées par tamoxifène et 5 patientes traitées par exemestane.

- Après 30 mois de suivi, l'incidence des fractures n'avait pas différé dans la population globale de l'étude IES, que les patientes aient reçu exemestane (3,8%) ou tamoxifène (2,7%). L'impact de l'exemestane (AROMASINE) sur le risque de fracture à long terme n'était donc pas démontré⁸. Mais après un suivi médian de près de 55 mois, un nombre de fractures plus élevé a été observé chez les patientes ayant reçu l'exemestane (7,0%) que chez celles ayant poursuivi le traitement par tamoxifène (4,9%), $p = 0.003$.

- Au vu des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas établi que l'exemestane ait un impact différent sur le risque cardiovasculaire que le tamoxifène ou les autres inhibiteurs de l'aromatase.

⁸ Selon le RCP de la spécialité, « un traitement de l'ostéoporose devra être mis en place si besoin » et « une évaluation de la DMO par ostéodensitométrie devra être réalisée chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose ».

3.3. Conclusion

L'étude Intergroup Exemestane Study (IES) a évalué, chez 4 724 patientes ménopausées ayant été traitées avec succès par tamoxifène 20 à 30 mg/j durant 2 à 3 ans pour un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou inconnus, à un stade précoce, l'efficacité et la tolérance de deux options thérapeutiques : exemestane 25 mg/j ou poursuite du tamoxifène 20 à 30 mg/j afin d'obtenir une durée totale de traitement adjuvant hormonal de 5 ans.

Après une durée médiane de traitement de 37 mois et un suivi médian de 35 mois, l'amélioration de la survie sans maladie a été plus importante sous tamoxifène puis exemestane que sous tamoxifène (RR = 0,69 ; $p < 0,001$). Le risque de cancer du sein controlatéral a été aussi davantage réduit sous exemestane que sous tamoxifène (RR = 0,32 ; $p = 0,034$). Cet avantage s'est traduit par une réduction de la mortalité après un suivi médian de près de 56 mois. Ce bénéfice sur la mortalité apparaît modeste en valeur absolue (différence non significative entre les deux groupes). Aucune différence en termes de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les patientes des deux groupes de l'étude, après une période de suivi de 2 ans.

La méthodologie de l'étude IES excluait les patientes en « récurrence précoce » sous tamoxifène ; l'apport du traitement séquentiel par rapport à un traitement de 5 ans par tamoxifène n'est donc pas établi chez ces patientes.

On ne dispose pas de données cliniques permettant de situer l'intérêt d'un traitement séquentiel par rapport à un traitement par un inhibiteur de l'aromatase prescrit d'emblée ; or c'est actuellement cette option qui est la plus fréquemment retenue par les cancérologues (Cf. Avis de la Commission de transparence du 19 mai 2004 d'ARIMIDEX notamment ; cf. avis d'experts).

Les effets indésirables les plus fréquents sous exemestane ont été des bouffées de chaleur (22%), des arthralgies (17%) et une fatigue (17%).

Après 30 mois de suivi, l'incidence des fractures n'avait pas différé dans la population globale de l'étude IES, que les patientes aient reçu exemestane (3,8%) ou tamoxifène (2,7%). Mais après un suivi médian de près de 55 mois, un nombre de fractures plus élevé a été observé chez les patientes ayant reçu l'exemestane que chez celles ayant poursuivi le traitement par tamoxifène.

Note. Les résultats préliminaires de la sous étude évaluant l'impact des traitements sur l'endomètre ont montré, après 2 ans de traitement, une diminution médiane de l'épaisseur de l'endomètre de 28,6% (52 patientes) sous exemestane et de 5,3% (51 patientes) sous tamoxifène. L'épaississement de l'endomètre, rapporté au début de l'étude, est revenu à moins de 5 mm pour 50% des patientes sous exemestane (Cf. RCP).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène :

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein est une affection grave engageant le pronostic vital et fréquente (incidence doublée en 20 ans, 32 000 nouveaux cas chez les femmes de plus de 50 ans, en 2000).

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, AROMASINE, prescrit à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène, est un médicament de 1^{ère} intention. Il s'agit d'un traitement à visée curative.

Impact de Santé Public Attendu :

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

Disposer de nouveaux moyens thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein localisé est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans la cadre des objectifs du GTNDO sur le cancer.

Au vu des données cliniques actuellement disponibles pour les patientes traitées par tamoxifène avec succès depuis 2 à 3 ans, le remplacement du tamoxifène par l'exemestane (AROMASINE) permet d'observer un gain en termes de morbi-mortalité.

La spécialité AROMASINE devrait ainsi participer de façon partielle à la couverture du besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la spécialité AROMASINE administrée après 2 à 3 ans de tamoxifène, revêt un intérêt de santé publique attendu. Cet intérêt est faible et transitoire car le nombre de patients traités d'emblée est en diminution.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'exemestane est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses : anastrozole (ARIMIDEX) prescrit d'emblée, tamoxifène 5 ans puis létrozole (FEMARA).

Le service médical rendu par AROMASINE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sur la base des résultats de l'étude clinique IES, le traitement séquentiel [tamoxifène puis AROMASINE (exemestane)] apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR de niveau III) en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène dans le cadre d'une hormonothérapie adjuvante de 5 ans chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes. Sa prescription est donc justifiée chez les patientes ayant reçu un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cancer du sein localisé avec 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 une étude comparative chez la femme ménopausée (l'étude ATAC⁹).

La durée de l'hormonothérapie communément admise sur la base des études conduites en adjuvant avec le tamoxifène est de 5 ans¹⁰. La poursuite du traitement au delà de cette durée semble être associée à une fréquence élevée d'événements thromboemboliques et de cancer de l'endomètre.^{11 12}

AROMASINE est désormais indiqué (extension d'indication) chez les femmes ménopausées dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes. Un bénéfice clinique est attendu lorsqu'il est prescrit à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène et par rapport à la poursuite du traitement par tamoxifène. A noter que la proportion des patientes ayant reçu 2 à 3 ans de tamoxifène est actuellement en baisse du fait de l'utilisation accrue des inhibiteurs de l'aromatase en première intention.

Dans une étude¹³ 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.

Ces données suggèrent l'intérêt d'un traitement adjuvant séquentiel par tamoxifène durant 2 à 3 ans suivi d'un inhibiteur de l'aromatase. Néanmoins, faute d'étude comparative, il n'est pas possible actuellement de situer l'apport du traitement séquentiel par rapport à la prise d'un inhibiteur de l'aromatase durant 5 ans (qui est actuellement le traitement le plus souvent prescrit en 1^{ère} intention). Le létrozole FEMARA 2,5 mg a de plus une indication chez les patientes qui ont reçu 5 années de tamoxifène.

⁹Baum 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

¹⁰ 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 B-14 randomized trial. *J. Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 684-90

¹¹ 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

¹² 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

¹³ 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.

4.4. Population cible

En 2000, le nombre de cas incidents de cancer du sein a été de 42 000¹⁴. 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 on peut estimer à 35 000, le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme ménopausée survenus en 2004.

Sachant que :

- 5% à 15%¹⁵ des patientes étant diagnostiquées d'emblée au stade métastatique, on peut estimer 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,

- le taux moyen de récepteurs hormonaux (RH+) dans la population des femmes atteintes d'un cancer du sein étant de l'ordre de 80%^{16 17}, on peut estimer entre 23 800 et 26 600 le nombre de femmes ménopausées (RH+) ayant un cancer du sein et pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

Note. Selon les estimations du laboratoire (et en faisant l'hypothèse que la durée moyenne du traitement par tamoxifène est de 2,5 ans), environ 23 000 patientes en 2006 ont pu recevoir 2 à 3 ans de tamoxifène et être éligibles à un traitement par AROMASINE.

La proportion de patientes recevant un traitement adjuvant par tamoxifène durant 5 ans a été estimée à 60%.^{18 19} (cf. avis FEMARA du 19 octobre 2005)

La population cible d'AROMASINE dans son extension d'indication peut être approchée par celle correspondant à la cohorte des patientes ayant débuté un traitement par tamoxifène en 2004 (2 ans de traitement par tamoxifène) ; elle serait de l'ordre de 14 000 à 16 000 patientes par an. Cette estimation est probablement maximaliste dans la mesure où elle ne prend pas en compte :

1- la proportion inconnue des patientes qui auraient interrompu le tamoxifène dans la période de traitement comprise entre 2,5 ans et 5 ans, ce qui tend à sous-estimer l'estimation précédente ;

2- surtout, **la diminution attendue du nombre de patientes ayant reçu entre 2 et 3 ans de tamoxifène du fait de l'utilisation accrue des inhibiteurs de l'aromatase en première intention, ce qui tend à surestimer l'estimation précédente.** Cette modification des pratiques semble confirmée par une enquête de prescription et par les résultats d'une étude de marché de l'hormonothérapie en France réalisée pour le compte de différents laboratoires pharmaceutiques concernés par l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein.

¹⁴ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2002 », INVS, octobre 2003

¹⁵ Francim/ enquête FNCLCC

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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

¹⁹ 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

4.5. Recommandations de la Commission

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 : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%.