



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 octobre 2017

exemestane

AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 3400935279668)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	L02BG06 (inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« 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.</p> <p>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 antiestrogènes.</p> <p>L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates (procédure de reconnaissance mutuelle) : <ul style="list-style-type: none">- 19/11/1999 : traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes ;- 13/12/2005 : 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	Année 2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antihormones et apparentés L02BG Inhibiteurs enzymatiques L02BG06 Exemestane

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité AROMASINE réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/11/2006 (JO du 03/08/2007) puis pour une nouvelle durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 25/11/2010 et à compter 25/11/2015.

La Commission a considéré que le SMR de AROMASINE (exemestane) :

- restait important dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes, dans son dernier avis de renouvellement du 18 octobre 2006 ;
- était important dans l'extension d'indication du 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, dans l'avis d'inscription du 19 juillet 2006.

Il est rappelé que cet examen concerne uniquement les indications validées par l'AMM de AROMASINE (exemestane). Pour les usages hors AMM cités dans les recommandations cliniques en vigueur, la commission de la Transparence n'est pas habilitée à se prononcer.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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.

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 antiestrogènes.

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

03.2 Posologie

« 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 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

Les résultats, des analyses réalisées avec un suivi à 56 et 87 mois, de l'étude Intergroup Exemestane Study (IES) ayant soutenu l'enregistrement d'AROMASINE (exemestane) ont été intégrés dans le RCP (rectificatifs du 10/03/2010 et du 03/04/2013). Cette étude, précédemment examinée par la Commission de la transparence (cf. avis de la Commission de la Transparence du 19/07/2006), avait été réalisée chez 4 724 femmes ménopausées ayant un cancer du sein infiltrant unilatéral histologiquement confirmé avec résection chirurgicale complète. Cette étude avait comparé, après la prise du tamoxifène pendant 2 à 3 ans, deux options thérapeutiques pour la poursuite du traitement : l'exemestane 25 mg/j ou la poursuite du tamoxifène (à la posologie de 20 à 30 mg/j), avec une durée de l'hormonothérapie de 5 ans au total.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni des données issues de l'étude TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) qui ne sont pas prises en compte notamment dans la mesure où la comparaison du traitement séquentiel par tamoxifène suivi par exemestane (après amendement) a été réalisée versus un schéma d'administration non validé par l'AMM, l'exemestane pendant 5 ans. Ces données ont notamment concerné :

- les résultats à 33 et 61 mois de suivi médian¹ ;
- une analyse² en sous-groupes réalisée dans une sous-étude (9 centres allemands) de l'étude TEAM portant sur des critères de jugement exploratoires (variations hormonales).

¹ Cornelis J H van de Velde, Daniel Rea, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. The Lancet 2011; 377 (9762):321-31

² Hadji H, Kauka A, Bauer T and al. Effects of exemestane and tamoxifen on hormone levels within the tamoxifen exemestane adjuvant multicenter (TEAM) trial : results of a german substudy Climateric 2012;15:460-466

4.1.2 Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes

Le laboratoire a fourni deux publications^{3,4} qui ne seront pas prises en compte car elles concernent des études réalisées en première ligne de traitement, c'est-à-dire dans une situation hors du champs de l'AMM de AROMASINE (exemestane) qui restreint son indication à la deuxième ligne, après échec des antiestrogènes.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance, les PSUR couvrant la période du 01/07/2003 au 15/12/2010.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications du RCP (rectificatifs du 10/03/2010 et du 03/04/2013) ont été réalisées, notamment :

- en raison de la mise à jour des données de tolérance et d'efficacité sur la base des résultats :
 - o de l'étude pivot IES à 52 mois et à 87 mois de suivi médian (cette étude avait permis l'enregistrement de l'indication adjuvant sur la base d'un suivi à 34,5 mois);
 - o des sous-études relatives aux effets sur l'os (à 24 mois après l'arrêt de traitement) et sur l'endomètre (1 an après l'arrêt du traitement) ;
- suite à la notification d'effets indésirables rapportés après la mise sur le marché :
« Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatite cholestatique.

Du fait que les réactions soient rapportées sur la base du volontariat à partir d'une population dont la taille n'est pas clairement définie, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'identifier le lien de causalité avec la prise du médicament de manière fiable. »

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2017), le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données issues d'une enquête de marché réalisée en 2010⁵, le laboratoire indique dans son dossier qu'un traitement séquentiel (tamoxifène pendant 2-3 ans suivi par un inhibiteur stéroïdien ou non stéroïdien de l'aromatase) a été initié chez seulement 5% des patientes ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible (cf annexe).

Au stade avancé, les données issues de cette enquête indiquent que parmi les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, 6% étaient traitées par tamoxifène en première ligne métastatique.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte pour définir la place d'AROMASINE (exemestane) dans le cadre de ses indications validées par l'AMM.

³ Paridaens R J., Dirix L Y., Beex L V. et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2008;26, 30:4883-90

⁴ Iwata A randomised, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer *Breast Cancer Res Treat* ; 2013 ; 139(2) : 441-51

⁵ Etude interne PFIZER, AROMASIN tracking study in breast cancer, juin 2010

4.4.1 Au stade précoce^{6,7,8,9}

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées, comme attendu et décrit dans le précédent avis de la Commission, la place de l'exemestane (AROMASINE) dans le cadre de son indication validée par l'AMM, c'est-à-dire à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène, se restreint au regard de la stratégie thérapeutique actuelle et de l'utilisation préférentielle des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase : ARIMIDEX (anastrozole), FEMARA (létrazole) qui supplantent le tamoxifène.

Les recommandations actuelles considèrent que les 3 inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrazole, exemestane) ont une efficacité et une tolérance similaires en traitement adjuvant⁷. Elles indiquent que la séquence optimale n'est pas connue et que la durée optimale du traitement adjuvant n'est pas définitivement fixée^{6,7}. Toutefois, la durée totale de l'hormonothérapie adjuvante séquentielle validée par l'AMM de l'exemestane (AROMASINE) est de 5 ans : tamoxifène pendant 2-3 ans puis prolongation du traitement adjuvant par AROMASINE (exemestane) pendant 2-3 ans pour obtenir une durée totale d'hormonothérapie de 5 ans.

4.4.2 Au stade avancé^{7,10,11,12,13}

Depuis 1999, AROMASINE dispose d'une AMM dans le **traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiœstrogènes** qui a été validée sur la base d'une étude clinique réalisée chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé progressant après ou pendant un traitement par tamoxifène, donné en adjuvant ou en première intention devant une maladie avancée. Cette étude randomisée avait montré un allongement de la survie, du délai jusqu'à progression, et du temps jusqu'à échec du traitement par rapport à l'acétate de mégestrol.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés ou métastatiques RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur l'hormonothérapie. Le traitement hormonal de première ligne repose principalement sur les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole (ARIMIDEX) et létrazole (FEMARA) chez les patientes qui n'ont pas reçu un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase ou qui ont arrêté ce traitement depuis plus de 12 mois.

Considérant le libellé d'indication de AROMASINE validé par l'AMM (« après échec du traitement par antiœstrogènes »), la place de AROMASINE, dans le cadre de son AMM, découle de celle des anti-œstrogènes :

- le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne métastatique malgré la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase démontrée par rapport au tamoxifène en termes de taux de réponse et de survie sans progression ;
- l'utilisation du tamoxifène seul en traitement adjuvant serait une option pour les patientes ménopausées à bon pronostic (accord d'experts)⁹ ou pour celles qui ont des contre-indications aux inhibiteurs de l'aromatase ou qui refusent ces traitements⁷.

⁶ Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer : ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up Annals of Oncology 2015, 26(5):8-30

⁷ National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, version 2, 2017

⁸ Burstein H, Temin S, Anderson h et all. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused update J Clin Oncol. 2014, 32:2255-69

⁹ Saint Paul de Vence 2011, Etat des lieux et mise à jour des traitements systémiques adjuvants

¹⁰ Saint Paul de Vence 2011, Mise à jour des traitements en première ligne métastatique

¹¹ Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). Ann Oncol 2017; 28: 16-33

¹² Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012, 23:11-19.

¹³ Rugo H, Rumble Bryan R, Macrae E et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline journal of Clinical Oncology 2016, 34:3069-3103

Ainsi, la place de AROMASINE au stade avancé après échec des anti-œstrogènes (conformément au libellé d'indication validé par l'AMM) est actuellement restreinte.

Néanmoins, AROMASINE est citée dans les recommandations actuelles parmi les différentes options d'hormonothérapie de deuxième ligne, au stade avancé, après échec des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase, ce qui correspond à une utilisation hors AMM. En cas de progression de la maladie, un traitement par fulvestrant, tamoxifène ou exemestane seul ou en association à l'everolimus¹⁴ peut être proposé sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

Par ailleurs, on notera que la spécialité IBRANCE (palbociclib) a récemment obtenu une AMM (09/11/2016) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 ([HER2]-négatif) en ajout à une hormonothérapie.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis du 19 juillet 2006 et du 18 octobre 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans le cadre des indications validées par l'AMM de la spécialité AROMASINE (exemestane), dans le cancer du sein exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées :

5.1.1 Traitement adjuvant à un stade précoce, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène

- ▀ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses : anastrozole (ARIMIDEX) ou létrozole (FEMARA) prescrit d'emblée, tamoxifène 5 ans puis létrozole (FEMARA), tamoxifène 2-3 ans puis anastrozole (ARIMIDEX).
- ▀ 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 dont la place se restreint du fait de l'utilisation accrue des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase (au détriment du tamoxifène).

5.1.2 Traitement à un stade avancé après échec du traitement par antiestrogènes

- ▀ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Au stade avancé, dans son indication AMM (après échec du traitement par antiestrogènes), cette spécialité est un médicament de deuxième ligne dont la place se restreint du fait de l'utilisation des inhibiteurs non stéroïdien de l'aromatase comme traitement de référence au stade métastatique, qui ont supplanté les antiestrogènes.

¹⁴ Avis de réévaluation du 1^{er} avril 2015 relatif à AFINITOR

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AROMASINE reste important dans les 2 indications de l'AMM suscitées.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnement :**

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

06 ANNEXE

Enquête réalisée entre le 26 mars 2010 et le 26 mai 2010 dans 5 pays (Allemagne, UK, France, Espagne et Italie) auprès de 330 médecins dont 65 médecins français (56 oncologues, 8 gynécologues et 1 radiologue). Ces 65 praticiens exerçaient dans un CHU (26%), un CH/CHG (26%), une structure privée (26%) et un CLCC (22%).

Chaque praticien devait fournir les données des 5 dernières patientes en cours de traitement par hormonothérapie ainsi que les données de patientes dans certaines situations.

Au total, les résultats de cette enquête sont issus de l'analyse rétrospective des données de 4 841 patientes (dont 846 en France) ayant un cancer du sein traité par hormonothérapie (quels que soient le stade et la ligne de traitement).

Parmi 1 169 patientes ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible et en cours de traitement par hormonothérapie lors de la réalisation de l'enquête (dont 233 en France), 9% (8% en France) étaient traitées par tamoxifène, 12% (13% en France) par AROMASINE et 74% (75% en France) par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Parmi 867 patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs et traitées d'emblée par hormonothérapie adjuvante lors de la réalisation de l'enquête (dont 177 en France), 10% (7% en France) étaient traitées d'emblée par tamoxifène et 83% (85% en France) par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Parmi les 1 011 patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs et en cours de traitement par inhibiteur de l'aromatase lors de la réalisation de l'enquête (quels que soient le stade et la ligne de traitement) (dont 204 en France), 5% (3% en France) avaient initié un traitement séquentiel (switch pour un inhibiteur stéroïdien ou non stéroïdien de l'aromatase après 2-3 ans de tamoxifène).

Parmi 781 patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs et en cours de traitement par hormonothérapie lors de la réalisation de l'enquête (dont 131 en France) et en première ligne métastatique, 6% (4% en France) étaient traitées par tamoxifène.