



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

ORIMETENE 250 mg, comprimé sécable
Boîte de 60 comprimés (CIP: 325 489-9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

aminoglutethimide

Liste I

Date de l'AMM : le 10 mai 1982

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Aminoglutéthimide

1.2. Indications

Cancers du sein hormonodépendants métastasés post ménopausiques, en particulier avec récepteurs estrogéniques positifs.

Hypercorticisme :

- maladie de Cushing :
 - pour la préparation à l'intervention chirurgicale ;
 - après rechute ;
 - lorsqu'une maladie associée interdit toute autre thérapeutique.
- adénomes surrénaliens :
 - à titre pré ou postopératoire ;
 - dans les cas inopérables.
- carcinomes surrénaliens
- syndromes de Cushing paranéoplasiques

1.3. Posologie

Cancers du sein métastasés post ménopausiques :

La posologie varie de 500 à 1 000 mg par jour répartis en 3 ou 4 prises.

Il n'existe pas de relation directe entre la dose, au-delà de 500 mg et la baisse de l'estradiolémie.

Hypercorticisme :

La posologie peut varier de 500 mg à 2 g par jour, selon l'état général et les résultats de la surveillance clinique et biologique. Il est recommandé de commencer le traitement en milieu hospitalier pour équilibrer au mieux les malades particulièrement fragiles.

Orimétène doit être associé à l'hydrocortisone à la dose de 30 mg par jour *ou* l'acétate de cortisone à la dose quotidienne de 35 à 40 mg par jour (la majeure partie de la dose étant donnée le matin).

La durée du traitement est variable selon l'indication et les résultats : elle peut aller de 8 jours (traitement préopératoire d'un adénome) à plusieurs années.

Sujets âgés : il n'y a pas lieu de réduire la posologie.

Enfants : l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 13 septembre 2000

La commission constate, compte tenu des données dont elle dispose, qu'aucun niveau de SMR ne peut être attribué pour cette spécialité.

Avis de la commission du 14 février 2001- réévaluation

Niveau de service médical rendu faible dans les indications suivantes :

Hypercorticisme : adénomes surrénaliens à titre pré ou postopératoire ; dans les cas inopérables.

Hypercorticisme : maladie de Cushing pour la préparation à l'intervention chirurgicale ; après rechute ; lorsqu'une maladie associée interdit toute autre thérapeutique.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité est faible.

3 MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L02	: THERAPEUTIQUE ENDOCRINE
L02B	: ANTIHORMONES ET APPARENTES
L02BG	: INHIBITEURS ENZYMATIQUES
L02BG01	: Aminogluthétimide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Cancer du sein : ce sont les inhibiteurs de l'aromatase (letrozole, anastrozole, exemestane)

Hypercorticisme : néant

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités utilisées dans le traitement du cancer du sein ou de l'hypercorticisme.

3.3.1 Cancer du sein

Les antiestrogènes : tamoxifène (TAMOXIFENE), torémifène (FARESTON), fulvestrant (FASLODEX)

Les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole (ARIMIDEX), letrozole (FEMARA), exemestane (AROMASINE)

Les cytotoxiques indiqués dans le traitement du cancer du sein.

3.3.2 Hypercorticisme

Ce sont les spécialités à base de mitotane, indiqué dans les carcinomes surrénaliens et de métyrapone, indiqué dans le traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé 3 études dans l'indication du cancer du sein :

- Etude Boccardo F et al¹

Une étude randomisée a évalué l'intérêt de poursuivre, après trois ans de traitement par tamoxifène, cette thérapeutique pendant deux années supplémentaires ou de la remplacer par l'aminoglutéthimide chez 380 patientes ménopausées atteintes de cancer du sein.

Remarque :La publication ne mentionne pas si cette étude a été réalisée en double aveugle.

Traitements : randomisation des patientes en deux groupes :

- tamoxifène à la même posologie qu'à la fin des 3 ans précédent l'inclusion (ces posologies ne sont pas connues) (n=190).
- aminoglutéthimide 250 mg par jour (n=190).

Critères de jugement

L'étude a évalué la survie globale et l'apparition d'événements (tumeurs métastatiques, deuxième tumeur primitive et décès non liés au cancer).

Le critère principal n'est pas précisé.

Résultats

	Aminoglutéthimide N=190	Tamoxifène N=190	Significativité
Nombre de patients ayant eu un événement	55	59	NS
Nombre total de décès	14	31	p=0,005
-décès liés au cancer	10	19	NS
-décès non liés au cancer	2	10	ND

ND : non disponible

La substitution du tamoxifène par l'aminoglutéthimide après trois ans de traitement par tamoxifène ne montre pas de différence sur le nombre d'événements. En revanche, on observe une amélioration de la survie globale dans le groupe aminoglutéthimide.

- Etude Gershanovich et al²

Une étude randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité du letrozole 0,5mg, 2,5mg et l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées, avec en cancer du sein avancé, traitées auparavant par des antiestrogènes.

Cette étude a été réalisée en ouvert, et la durée de chacun des traitements n'est pas précisée ; cette étude ne peut donc pas être prise en compte par la commission de la transparence.

Note de l'évaluateur :les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative sur le critère principal (réponse au traitement).

¹ Boccardo F et al. Sequential Tamoxifen and Aminoglutethimide versus Tamoxifen Alone in the Adjuvant Treatment of postmenopausal Breast cancer Patients: Results of an Italian Cooperative Study. Journal of Clinical Oncology. 2001,Nov 15, 19 (22): 4209-15.

² Gershanovich M et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5mg daily, 0.5mg daily and aminoglutéthimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology. 1998, 9:639-645.

- Etude Kenneth E. Gale et al

Cette étude a évalué l'efficacité de l'aminoglutéthimide versus tamoxifène chez 216 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

L'étude semble avoir été réalisée en ouvert ; d'autre part 20% des patientes randomisées ont été recrutées dans un centre qui donnent des résultats très différents des autres centres. A titre d'exemple le taux de réponse au traitement dans ce centre est de 60% avec l'aminoglutéthimide et de 4% avec le tamoxifène, alors que ce taux, tous centres confondus, est de 45% pour l'aminoglutéthimide et de 27% pour tamoxifène. En conséquence, cette étude ne peut donc pas être prise en compte par la commission de la transparence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescriptions.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de la gravité

- Cancer du sein métastasé post ménopausique

Le cancer du sein est le cancer l'affection tumorale la plus fréquente chez la femme et est la première cause de mortalité féminine par cancer. La survie relative à 5 ans est de 82%.³ Les facteurs de risque sont multiples, à composante hormonale, génétique et environnementale. La gravité du cancer du sein invasif est fortement déterminée par le stade de la maladie.

Entre 40 et 50% des cancers du sein évoluent vers la phase métastatique clinique.

- Hypercorticisme

L'hypercorticisme correspond à un excès chronique de glucocorticoïdes pouvant avoir des causes multiples. C'est une pathologie rare. L'hypercorticisme ou syndrome de Cushing regroupe différentes pathologies : la maladie de Cushing et autres syndromes ACTH-dépendants et adénomes surrenaliens, carcinomes primitifs et autres syndromes ACTH-indépendants.

La maladie de Cushing est la forme la plus fréquente. Elle est la cause de 70% des syndromes de Cushing chez l'adulte et de 30% chez l'enfant. L'incidence est de 0.1 à 1 nouveau cas pour 100 000 par an.⁴ Cette affection est grave et la prise en charge thérapeutique doit être rapide car seul le contrôle de l'hypercorticisme permet de réduire la morbidité et la mortalité.⁵

³ Chinaud F et al. Survie à cinq ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile-de – France. Rev Epidemiol Sante publique, 2005, 53 :477-490.

⁴ Boscaro M et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2001 Mar 10;357 (9258):783-91. Review.

⁵ Brémont C et al. Maladie de Cushing. Revue Prat.1996, 46 ; 1490-97

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

- Cancer du sein métastaté post ménopausique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) a pour objectif d'améliorer souvent la qualité de vie et de prolonger la survie.⁶

Dans le cancer du sein métastatique, chez des patientes ménopausées, en présence de récepteurs hormonaux positifs, le traitement hormonal de première intention fait appel aux anti-estrogènes : tamoxifène et, plus rarement, torémifène ou à un inhibiteur spécifique de l'aromatase indiqué en première intention : anastrozole ou létrozole. En première ligne les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération montrent une efficacité supérieure à celle du tamoxifène dont l'utilisation est plutôt réservée en deuxième ligne, après échec des inhibiteurs de l'aromatase.⁷ L'aminoglutéthimide, le premier inhibiteur d'aromatase, est un inhibiteur non spécifique et mal toléré car induisant une insuffisance surrénalienne nécessitant un traitement substitutif glucocorticoïde. Son utilisation a été abandonnée au profit des nouveaux inhibiteurs d'aromatase plus spécifiques mieux tolérés.

Si le cancer du sein métastatique devient résistant au traitement hormonal une polychimiothérapie peut être proposée.⁸ En cas d'échec des chimiothérapies à base d'anthracyclines et de taxanes, la capécitabine, la vinorelbine (seule ou associée au fluorouracile) ou la gemcitabine peut être utilisée.

L'efficacité de l'aminoglutéthimide est établie.

Outre les effets endocriniens, certains des effets secondaires de l'aminoglutéthimide sont les rashs cutanés, la somnolence, les vertiges, l'ataxie, les nausées et les troubles endocriniens.⁹

Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible en raison de ces effets indésirables qui conduit dans la pratique courante à utiliser des inhibiteurs de l'aromatase plus spécifiques et mieux tolérés.

D'après l'expertise de l'INCa l'Orimétène dans cette indication n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

- Hypercorticisme

Maladie de Cushing : le traitement est avant tout chirurgical (chirurgie hypophysaire transsphénoïdale) avec un taux de succès de 80-90%.¹⁰ Selon l'importance de l'hypercortisolisme, la préparation médicale a recours à un traitement anticortisolique (mitotane ou aminoglutéthimide). En cas d'échec de la neurochirurgie ou de récurrence le mitotane peut être utilisé. Les autres alternatives sont une nouvelle intervention chirurgicale, la radiothérapie ou la surrénalectomie bilatérale. Cette dernière est rarement pratiquée car elle est à l'origine du syndrome de Nelson.

L'adénome surrénalien conduit à un syndrome de Cushing ACTH-indépendant dans lequel la sécrétion corticosurrénalienne résulte le plus souvent d'une tumeur sécrétante unilatérale. Le traitement est chirurgical (surrénalectomie totale unilatérale) après préparation médicale

⁶ Hortobagyl G N. Treatment of Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, October 1998, 974-84.

⁷ Brueggemeier R W et al. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer therapy. Endocrine Reviews, May 2005, 26(3):331-345

⁸ Hortobagyl G N. Treatment of Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, October 1998, 974-84

⁹ Guastalla JP et al. Traitement du cancer du sein métastatique et des formes cliniques particulières. Encycl Méd Chir, Gynécologie, 871-A-10, 1997, 14p.

¹⁰ Boscaro M et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2001 Mar 10;357 (9258):783-91. Review

lorsque l'hypercortisolisme est marqué et cette chirurgie conduit à une insuffisance corticotrope nécessitant un traitement substitutif le plus souvent transitoire.

Le traitement du carcinome surrénalien est principalement chirurgical. Les anticortisoliques sont utilisés en préparation à l'intervention. L'exérèse est suivie d'un traitement par mitotane qui constitue le seul traitement en cas de contre-indication à l'intervention ou de métastase.

Syndrome de Cushing paranéoplasiques :des observations sur quelques patients ont été publiées où le contrôle de la cortisolémie par l'aminoglutéthimide associé à l'administration de la métyrapone avaient été maintenu pendant 24 à 55 mois.¹¹

L'aminoglutéthimide est un médicament de deuxième ou troisième intention dans la prise en charge des différents types d'hypercorticisme.

Le rapport efficacité/ effets indésirables dans cette indication est faible.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par cette spécialité dans les cancers du sein hormonodépendants métastasés post ménopausiques, en particulier avec récepteurs estrogéniques positifs est insuffisant et le service médical rendu dans l'hypercorticisme est faible.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication hypercorticisme et aux posologies de l'AMM.

6.2.1. Conditionnement :il est adapté aux conditions de prescription

6.2.2. Taux de remboursement : 35%

¹¹ Comi RJ et al, Long term medical treatment of ectopic ACTH syndrome. Southern medical Journal 1998;91:1014-18.