

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28 et 100

ASTRAZENECA

anastrozole

Liste I

Date de l'AMM : 27 décembre 1996 – Rectificatif : 1 décembre 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : Traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs, en traitement adjuvant.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

anastrozole

1.2. Originalité

L'anastrozole est le seul inhibiteur sélectif de l'aromatase indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

1.3. Indications

Traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs :

- soit en **traitement adjuvant**
- soit à un stade avancé

1.4. Posologie

Chez la femme adulte, un comprimé de 1 mg par jour.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

En traitement adjuvant, il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Administration concomitante d'une oestrogénothérapie
- Insuffisances hépatique et rénale sévères
- Femmes pré ménopausées
- Grossesse et allaitement

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
02	:	Thérapeutique endocrine
B	:	Antihormones et apparentés
G	:	Inhibiteurs enzymatiques
03	:	anastrozole

2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

L'anastrozole est le seul inhibiteur de l'aromatase indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.

2.3. Médicaments de comparaison

2.3.1 Les antiestrogènes :

- NOLVADEX 10 mg, comprimé pelliculé et ses génériques (groupe tamoxifène)
- NOLVADEX 20 mg, comprimé enrobé et ses génériques (groupe tamoxifène)
- TAMOFENE 30 mg, comprimé et ses génériques (groupe tamoxifène)
- TAMOFENE 40 mg, comprimé et ses génériques (groupe tamoxifène)

2.3.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

- tamoxifène (NOLVADEX)

Le plus économique en coût de traitement

- TAMOXIFENE G.Gam

Le dernier inscrit

- TAMOXIFENE TEVA, comprimé pelliculé (JO du 22 mars 2003)

2.4. Médicaments à même visée thérapeutique

Les cytotoxiques indiqués dans le traitement adjuvant du cancer du sein.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

Le dossier a comporté une étude clinique principale (l'étude ATAC) ayant comparé :

- anastrozole seul
- tamoxifène seul
- anastrozole + tamoxifène.

Les résultats présentés dans le dossier ne concernent que les 2 premiers bras.

Deux études complémentaires de tolérance ont été menées sur des sous populations de l'étude ATAC.

3.1. Efficacité (étude ATAC)

Objectif :

Etude contrôlée, randomisée (phase IIIb) en double aveugle, comparant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein :

- anastrozole 1 mg/j,
- tamoxifène 20 mg/j
- association anastrozole 1 mg/j + tamoxifène 20 mg/j

Il était prévu un suivi à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans.

Critères d'inclusion :

- patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) ou inconnus, ayant bénéficié d'un traitement chirurgical +/- chimiothérapie

Critères de non inclusion :

- stades métastatiques
- chimiothérapie débutée plus de 8 semaines après le traitement chirurgical ou achevée plus de 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude
- en l'absence de chimiothérapie, traitement chirurgical réalisé plus de 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude
- antécédent d'hormonothérapie dans le cancer du sein

Critère principal de jugement :

- taux de survie sans événement défini par l'absence de signe de récurrence locale ou métastatique, de cancer du sein contralatéral ou de décès quelle qu'en soit la cause

Critères secondaires de jugement :

- taux de survie sans récurrence définie par l'absence de signe de récurrence locale ou métastatique, de cancer du sein contralatéral ou de décès lié au cancer du sein
- incidence du cancer du sein contralatéral
- incidence des récurrences à distance
- taux de survie globale

Résultats :

L'analyse en intention de traiter (ITT) a porté sur 9 366 patientes, dont 3125 dans le groupe anastrozole, 3116 dans le groupe tamoxifène et 3125 avec l'association des 2 traitements. Le suivi des patientes a été de 48 mois. L'âge moyen des patientes à l'inclusion a été d'environ 64 ans. Le pourcentage de patientes avec des récepteurs hormonaux positifs a été de 83.7% dans le groupe anastrozole et de 83.3% dans le groupe tamoxifène.

Critère principal :

- La survenue d'événements composant le critère principal a concerné 13.1% des patientes du groupe anastrozole contre 15.5% des patientes du groupe tamoxifène. La différence absolue en termes de survie sans événement a été de 2.4% en faveur de l'anastrozole. Le « Hazard Ratio » (HR) a été de 0.86 [0.76 ; 0.99] ($p = 0.03$).
- Une analyse du sous groupe des patientes à récepteurs hormonaux positifs a montré une différence absolue en termes de survie sans événement de 2.9% en faveur de l'anastrozole. Le « Hazard Ratio » (HR) est de 0.82 [0.70 ; 0.96] ($p = 0.014$).

Critères secondaires :

- La différence absolue en termes de survie sans récurrence a été de 2.3% en faveur de l'anastrozole. Le « Hazard Ratio » (HR) a été de 0.83 [0.71 ; 0.96] ($p = 0.015$). L'analyse du sous groupe des patientes à récepteurs hormonaux

positifs a montré une différence absolue en termes de survie sans récidives de 2.6% en faveur de l'anastrozole. Le « Hazard Ratio » (HR) a été de 0.78 [0.65 ; 0.93] (p = 0.007).

- La survenue d'un cancer du sein controlatéral a concerné 25 patientes dans le groupe anastrozole contre 40 patientes dans le groupe tamoxifène (différence non significative).
- La survenue de récidives à distance a concerné 349 patientes dans le groupe anastrozole et 384 patientes dans le groupe tamoxifène (différence non significative).
- L'analyse sur les données de survie globale n'a pas encore été réalisée, dans l'attente de survenue d'un nombre suffisant d'événements.

L'analyse post hoc du sous groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie préalable ne montre pas de différence entre les bras anastrozole et tamoxifène sur le critère principal.

Par ailleurs, selon les résultats publiés*, l'association tamoxifène + anastrozole n'apporte pas de bénéfice par rapport au tamoxifène seul.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Etude principale ATAC

Les effets indésirables potentiellement liés au traitement ont conduit 271 patientes sous anastrozole et 377 patientes sous tamoxifène à interrompre leur traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été par ordre décroissant de fréquence : les bouffées de chaleur, les douleurs de l'appareil locomoteur, les pertes vaginales, les saignements vaginaux et les fractures

Tableau 1 : Effets indésirables de l'essai ATAC

	Anastrozole (n = 3092)		tamoxifène (n= 3093)		p
	N*	%	N	%	
Bouffées de chaleur	1082	35	1248	40,3	< 0,001
Douleurs de l'appareil locomoteur	936	30,3	732	23,7	< 0,001
Fractures	219	7,1	137	4,4	< 0,001
Saignements vaginaux	147	4,8	270	8,7	< 0,001
Pertes vaginales	94	3	378	12,2	< 0,001
Événements thromboemboliques	68	2,2	116	3,8	< 0,001
Thromboses veineuses profondes	35	1,1	57	1,8	0,027
Accidents vasculaires cérébraux	34	1,1	70	2,3	< 0,001
Cancer de l'endomètre	3	0,1	15	0,7	0,007

N = nombre de patients

Les patientes du groupe anastrozole ont présenté significativement plus de fractures et plus de douleurs de l'appareil locomoteur que celles du groupe tamoxifène.

* 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. Baum M, Buzdar A&co. *Cancer*. 2003 Nov 1;98(9):1802-10.

La survenue de cancers endométriaux, d'accidents vasculaires cérébraux, de thromboses veineuses profondes ou d'événements thromboemboliques a été significativement plus faible sous anastrozole que sous tamoxifène.

L'anastrozole a été significativement mieux toléré que le tamoxifène en ce qui concerne la survenue des pertes et saignements vaginaux et des bouffées de chaleur.

3.2.2 Etudes complémentaires de tolérance menées à partir de l'étude ATAC :

▪ Etude 1 :

L'objectif de l'étude était de comparer en double aveugle chez 279 patientes l'incidence d'anomalies endométriales précancéreuses (confirmées histologiquement) sous traitement par anastrozole 1 mg/j, tamoxifène 20 mg/j et sous l'association anastrozole 1 mg/j + tamoxifène 20 mg/j.

Les patientes incluses correspondaient à une sous-population de l'étude ATAC ayant été suivie à 12, 24, 60 et 72 mois et ayant eu des examens échographiques endovaginaux, hystéroscopie et frottis utérin.

Le critère de jugement principal retenu a été l'incidence des anomalies histologiques endométriales après le début du traitement par hormonothérapie.

La différence observée en faveur du groupe anastrozole n'a pas été significative (HR = 0.487, [0.159 ; 1.489], p = 0.2070).

▪ Etude 2 :

L'objectif de l'étude était de comparer en double aveugle chez 300 patientes les modifications de densité minérale osseuse sous anastrozole 1 mg/j (n=92), tamoxifène 20 mg/j (n=105), association anastrozole 1 mg/j + tamoxifène 20 mg/j (n=103) et sous placebo (n=46).

Les patientes incluses correspondaient à une sous population de l'étude ATAC ayant été suivie à 12, 24 et 60 mois avec une ostéodensitométrie.

Le critère de jugement principal retenu a été la variation de densité minérale osseuse sur la colonne lombaire et l'extrémité supérieure du fémur (ESF) à 12 mois de traitement hormonothérapeutique.

Dans le groupe anastrozole, une diminution de densité osseuse a été observée à 12 mois sur la colonne lombaire (-2.6%) et sur l'ESF (-1.7%). Dans le groupe tamoxifène, une augmentation de densité osseuse a été observée à 12 mois sur la colonne lombaire (1%) et sur l'ESF (0.5%).

Dans le groupe témoin, une diminution de densité osseuse a été observée à 12 mois sur la colonne lombaire (-0.36%) et sur l'ESF (-0,13%).

Une différence significative de variation de densité osseuse a été observée à 12 mois entre le groupe anastrozole et le groupe tamoxifène sur l'ESF (HR = 0.9809, [0.9712 ; 0.9907], p = 0.0002) et sur la colonne lombaire (HR = 0.9652, [0.9538 ; 0.9768], p < 0.0001).

L'interprétation des résultats de cette étude est difficile du fait de faiblesses méthodologiques : non comparabilité des groupes sur les critères de ménopause et faible nombre de patientes.

3.3. Conclusion

L'étude ATAC versée au dossier a comparé l'anastrozole au tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée.

En termes de survie sans événement (critère principal), la différence absolue a été de 2.4% en faveur de l'anastrozole. Le « Hazard Ratio » (HR) a été de 0.86 [0.76 ; 0.99] (p = 0.03).

Sur les critères secondaires, la différence absolue en termes de survie sans récurrence a été de 2.3% en faveur de l'anastrozole. Le « Hazard Ratio » (HR) est de 0.83 [0.71 ; 0.96] (p = 0.015).

Il n'a pas été noté de différence significative entre les groupes en termes de survenue d'un cancer du sein contralatéral ni de récurrence à distance.

Il n'y a pas de données concernant la survie globale.

L'analyse post hoc du sous groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie préalable ne montre pas de différence entre les bras anastrozole et tamoxifène sur le critère principal.

En termes de tolérance, il a été observé sous anastrozole une fréquence plus importante de fractures et de douleurs de l'appareil locomoteur que sous tamoxifène. La survenue de cancers endométriaux, d'accidents vasculaires cérébraux, de thromboses veineuses profondes ou d'événements thromboemboliques a été significativement plus faible sous anastrozole que sous tamoxifène. L'anastrozole a donné lieu à moins de bouffées de chaleur et pertes et/ou saignements vaginaux que le tamoxifène.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein est une affection grave qui engage le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de ARIMIDEX est important ;

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

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par ARIMIDEX dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ARIMIDEX présente une ASMR modérée (de niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au tamoxifène.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En traitement adjuvant† :

Après un traitement loco-régional adapté associant chirurgie et radiothérapie, un traitement adjuvant systémique doit être envisagé sous forme:

- de chimiothérapie si le diamètre de la tumeur est supérieur à 1cm (N+ ou N-).
- d'hormonothérapie en présence de récepteurs hormonaux positifs (RH+) chez les patientes ménopausées.

En présence de récepteurs hormonaux positifs, une association séquentielle de chimiothérapie et d'hormonothérapie par tamoxifène est recommandée, le bénéfice de ces traitements étant additif. L'anastrozole constitue alors une alternative au tamoxifène.

Chez les patientes ayant reçu préalablement une chimiothérapie, le traitement adjuvant par anastrozole n'a pas montré de supériorité en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène

Il n'y a pas d'argument pour utiliser l'anastrozole en traitement adjuvant chez la femme non ménopausée ou avec des récepteurs hormonaux négatifs.

4.4. Population cible

En 2000, le nombre de cas incidents de cancer du sein a été de 42 000. Le nombre de cas survenant chez des femmes ménopausées peut être approché par le nombre de cas touchant les femmes de plus de 50ans‡: 32 000.

Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein étant de 2.4% par an, on peut estimer en 2004 à 35 000 le nombre de cas incident de cancer du sein chez la femme ménopausée.

5%§ à 15%** des patientes étant diagnostiquées d'emblée au stade métastatique (stade avancé), on peut considérer que 85 à 95% des femmes ayant un cancer du sein ont une indication à un traitement adjuvant (excluant le stade avancé) après un traitement locorégional soit entre 30 000 et 33 000 patientes ménopausées en 2004. Le taux moyen de récepteurs hormonaux (RH+) dans la population des femmes atteintes d'un cancer du sein étant de l'ordre de 80%, on peut estimer entre 24 000 et 27 000 le nombre de femmes ménopausées (RH+) ayant un cancer du sein et pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

La population cible d'ARIMIDEX dans son extension d'indication serait au maximum de l'ordre de 24 000 à 27 000 patientes.

Parmi ces patientes, on peut estimer à 90% (avis d'expert) la part des patientes ayant reçu préalablement une chimiothérapie.

† Invasive Breast Cancer, Practice Guidelines in Oncology v.3.2003, NCCN

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

§ FRANCIM

** enquête FLNCC

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 100%