## ARIMIDEX 1 mg cp pellic PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs enzymatiques (code ATC : L02BG03).

***Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :***

Arimidex est un puissant et hautement sélectif inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol résulte principalement de la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en estrone via le complexe enzymatique de l'aromatase. L'estrone est ensuite convertie en estradiol. Il a été démontré qu'une réduction du taux d'estradiol circulant avait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, Arimidex, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg, a supprimé de plus de 80 % la production de l'estradiol mesuré par une méthode de dosage hautement sensible.

Arimidex est dénué de toute activité progestative, androgénique ou estrogénique.

Des doses journalières d'Arimidex jusqu'à 10 mg par jour n'ont eu aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après le test standard de stimulation à l'hormone adréno-cortico-tropique (ACTH). Une supplémentation en corticoïde n'est donc pas nécessaire.

***Efficacité et sécurité clinique :***

*Cancer du sein à un stade avancé :*

* Traitement de première ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées :
Deux études cliniques en double aveugle et contrôlées de schéma similaire (étude 1033IL/0030 et étude 1033IL/0027) ont été menées afin de comparer l'efficacité d'Arimidex à celle du tamoxifène en première ligne de traitement chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs ou inconnus. Au total, 1021 patientes ont été randomisées pour recevoir 1 mg d'Arimidex une fois par jour ou 20 mg de tamoxifène une fois par jour. Les critères principaux des deux essais étaient le temps jusqu'à progression tumorale, le taux de réponse objective tumorale et la tolérance.
Pour les critères principaux, l'étude 1033IL/0030 a montré un avantage statistiquement significatif pour Arimidex comparativement au tamoxifène en terme de temps jusqu'à progression tumorale (Hazard ratio [HR] 1,42 ; Intervalle de confiance [IC] à 95 % [1,11 ; 1,82], temps médian jusqu'à progression de 11,1 et 5,6 mois pour Arimidex et le tamoxifène respectivement, p = 0,006) ; les taux de réponse objective tumorale étaient similaires pour Arimidex et le tamoxifène. Dans l'étude 1033IL/0027, les taux de réponse objective tumorale et les temps jusqu'à progression tumorale ont été similaires pour Arimidex et le tamoxifène. Les résultats sur les critères secondaires ont conforté les résultats sur les critères principaux d'efficacité. Le nombre des décès survenus dans l'ensemble des groupes de traitement des deux essais était trop faible pour permettre des conclusions quant à une différence sur la survie globale.
* Traitement de deuxième ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées :
Arimidex a été étudié dans deux essais cliniques contrôlés (étude 0004 et étude 0005) chez des femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade avancé ayant progressé à la suite d'un traitement par le tamoxifène pour le cancer du sein à un stade avancé ou précoce. Au total, 764 patientes ont été randomisées pour recevoir une dose quotidienne unique de 1 mg ou de 10 mg d'Arimidex ou 40 mg d'acétate de mégestrol quatre fois par jour. Les principaux critères d'efficacité étaient le temps jusqu'à progression et le taux de réponse objective. Le taux de maladie stable prolongée (plus de 24 semaines), le taux de progression et la survie ont également été calculés. Dans les deux études, il n'y a eu aucune différence significative entre les bras de traitement, quels que soient les paramètres d'efficacité.

*Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs :*

Dans une large étude de phase III réalisée chez 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable et traitées pendant 5 ans (voir ci-dessous), Arimidex s'est montré statistiquement supérieur au tamoxifène en terme de survie sans maladie. Un bénéfice encore plus important a été observé en terme de survie sans maladie en faveur d'Arimidex versus tamoxifène dans la population de patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs, définie prospectivement.

|  |
| --- |
| Tableau 3 : Résumé des critères d'évaluation d'ATAC ; analyse après réalisation de 5 ans de traitement |
|  | Population en ITT (intention de traitement) | Critères d'efficacité | Nombre d'événements (fréquence) |
| Arimidex(N = 3125) | Tamoxifène(N = 3116) | Arimidex(N = 2618) | Tamoxifène(N = 2598) |
| *Survie sans maladie(a) :* | 575 (18,4) | 651 (20,9) | 424 (16,2) | 497 (19,1) |
| - Hazard ratio | 0,87 | 0,83 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,78 à 0,97 | 0,73 à 0,94 |
| - Valeur de p | 0,0127 | 0,0049 |
| *Survie sans récidive à distance(b) :* | 500 (16,0) | 530 (17,0) | 370 (14,1) | 394 (15,2) |
| - Hazard ratio | 0,94 | 0,93 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,83 à 1,06 | 0,80 à 1,07 |
| - Valeur de p | 0,2850 | 0,2838 |
| *Temps jusqu'à récidive(c) :* | 402 (12,9) | 498 (16,0) | 282 (10,8) | 370 (14,2) |
| - Hazard ratio | 0,79 | 0,74 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,70 à 0,90 | 0,64 à 0,87 |
| - Valeur de p | 0,0005 | 0,0002 |
| *Temps jusqu'à récidive à distance(d) :* | 324 (10,4) | 375 (12,0) | 226 (8,6) | 265 (10,2) |
| - Hazard ratio | 0,86 | 0,84 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,74 à 0,99 | 0,70 à 1,00 |
| - Valeur de p | 0,0427 | 0,0559 |
| *Cancer du sein primitif controlatéral :* | 35 (1,1) | 59 (1,9) | 26 (1,0) | 54 (2,1) |
| - Odds ratio | 0,59 | 0,47 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,39 à 0,89 | 0,30 à 0,76 |
| - Valeur de p | 0,0131 | 0,0018 |
| *Survie globale(e) :* | 411 (13,2) | 420 (13,5) | 296 (11,3) | 301 (11,6) |
| - Hazard ratio | 0,97 | 0,97 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,85 à 1,12 | 0,83 à 1,14 |
| - Valeur de p | 0,7142 | 0,7339 |

(a)  La survie sans maladie inclut toutes les récidives et est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).

(b)  La survie sans maladie à distance est définie comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).

(c)  Le temps jusqu'à récidive est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.

(d)  Le temps jusqu'à récidive à distance est défini comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.

(e)  Nombre de patientes (%) qui sont décédées.

L'association Arimidex et tamoxifène n'a démontré aucun bénéfice en terme d'efficacité en comparaison au tamoxifène chez l'ensemble des patientes comme dans la population possédant des récepteurs hormonaux positifs. Ce bras de traitement a été arrêté lors de cette étude.

Avec une mise à jour des résultats à 10 ans de suivi médian, la comparaison à long terme des effets du traitement d'Arimidex par rapport au tamoxifène sont en accord avec ceux des analyses précédentes.

*Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez des patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs et ayant été traitées par le tamoxifène en adjuvant :*

Dans une étude de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 - ABCSG 8) conduite chez 2579 femmes ménopausées avec cancer du sein précoce, à récepteurs hormonaux positifs, ayant été traitées par chirurgie avec ou sans radiothérapie et sans chimiothérapie (voir ci-dessous), le passage sous Arimidex après 2 ans d'un traitement adjuvant par tamoxifène était statistiquement supérieur pour la survie sans maladie comparativement à celles poursuivant le traitement par tamoxifène, après un suivi médian de 24 mois.

|  |
| --- |
| Tableau 4 : Critères d'évaluation de l'étude ABCSG 8 et résumé des résultats |
| Critères d'efficacité | Nombre d'événements (fréquence) |
| Arimidex(N = 1297) | Tamoxifène(N = 1282) |
| *Survie sans maladie :* | 65 (5,0) | 93 (7,3) |
| - Hazard ratio | 0,67 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,49 à 0,92 |
| - Valeur de p | 0,014 |
| *Temps jusqu'à récidive (toutes causes) :* | 36 (2,8) | 66 (5,1) |
| - Hazard ratio | 0,53 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,35 à 0,79 |
| - Valeur de p | 0,002 |
| *Temps jusqu'à récidive à distance :* | 22 (1,7) | 41 (3,2) |
| - Hazard ratio | 0,52 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,31 à 0,88 |
| - Valeur de p | 0,015 |
| *Nouveau cancer du sein controlatéral :* | 7 (0,5) | 15 (1,2) |
| - Odds ratio | 0,46 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,19 à 1,13 |
| - Valeur de p | 0,090 |
| *Survie globale :* | 43 (3,3) | 45 (3,5) |
| - Hazard ratio | 0,96 |
| - IC à 95 % bilatéral | 0,63 à 1,46 |
| - Valeur de p | 0,840 |

Deux autres études similaires (GABG/ARNO 95 et ITA), dont pour l'une les patientes avaient été traitées par chirurgie et par chimiothérapie, ainsi qu'une analyse combinée des études ABCSG 8 et GABG/ARNO 95 ont confirmé ces résultats.

Dans ces 3 études, le profil de sécurité d'emploi d'Arimidex était cohérent avec le profil de sécurité d'emploi connu, établi chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs.

*Densité minérale osseuse (DMO) :*

Dans l'étude de phase III/IV SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate), 234 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et éligibles au traitement par Arimidex 1 mg par jour ont été stratifiées dans des groupes à risque faible, modéré et élevé en fonction de leur risque existant de fragilité fracturaire. Le paramètre principal d'efficacité analysé était la densité minérale osseuse du rachis lombaire déterminée par DEXA scan. Toutes les patientes ont reçu un traitement par vitamine D et calcium. Les patientes du groupe à faible risque ont reçu Arimidex seul (n = 42), celles du groupe à risque modéré ont été randomisées pour recevoir Arimidex plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 77) ou Arimidex plus un placebo (n = 77), et celles du groupe à risque élevé ont reçu Arimidex plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 38). Le critère principal était la modification de la densité minérale osseuse du rachis lombaire à 12 mois par rapport à l'entrée dans l'étude.

L'analyse principale à 12 mois a montré que les patientes déjà exposées à un risque modéré à élevé de fragilité fracturaire n'avaient présenté aucune diminution de leur densité minérale osseuse (mesurée au rachis lombaire par DEXA scan) lorsque traitées par Arimidex 1 mg/jour en association au risédronate 35 mg une fois par semaine. De plus, une diminution non statistiquement significative de la DMO a été observée dans le groupe à faible risque traité par Arimidex 1 mg/jour seul. La modification de la DMO totale de la hanche à 12 mois par rapport à l'inclusion dans l'étude (critère secondaire d'efficacité) a été en accord avec ces résultats.

Cette étude a apporté les preuves que l'administration de bisphosphonates pourrait être envisagée dans la prise en charge d'une éventuelle perte minérale osseuse chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade précoce éligibles à un traitement par Arimidex.

*Population pédiatrique :*

Arimidex n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants et les adolescents. L'efficacité n'a pas été établie dans les populations pédiatriques étudiées (voir ci-dessous). Le nombre d'enfants traités était trop limité pour permettre de tirer des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi. Aucune donnée sur les effets potentiels d'un traitement à long terme par Arimidex chez les enfants et les adolescents n'est disponible (cf également Sécurité préclinique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Arimidex dans un ou plusieurs sous-groupes d'enfants présentant une petite taille en raison d'un déficit en hormone de croissance, d'une testotoxicose, d'une gynécomastie ou d'un syndrome de McCune-Albright (cf Posologie et Mode d'administration).

* Petite taille due à un déficit en hormone de croissance :
Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, a évalué 52 garçons pubères (âgés de 11 à 16 ans inclus) présentant un déficit en hormone de croissance traités par 1 mg/jour d'Arimidex ou placebo pendant 12 à 36 mois en association avec une hormone de croissance. Seuls 14 sujets sous Arimidex ont terminé les 36 mois de traitement.
Aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo sur les paramètres liés à la croissance (la taille adulte prédite, la taille, la taille SDS [score de déviation standard de la taille] et la vitesse de croissance). Les données sur la taille finale n'étaient pas disponibles. Bien que le nombre d'enfants traités soit trop limité pour permettre des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi, une augmentation du taux de fractures et une tendance à la diminution de la densité minérale osseuse ont été observées chez les enfants traités par Arimidex, par rapport à ceux sous placebo.
* Testotoxicose :
Une étude multicentrique en ouvert, non comparative, a évalué 14 enfants de sexe masculin (âgés de 2 à 9 ans) présentant une puberté précoce familiale limitée aux garçons, aussi appelée testotoxicose, traités par l'association Arimidex et bicalutamide. L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association pendant 12 mois. Sur les 14 patients inclus dans l'étude, 13 ont terminé le traitement de 12 mois avec l'association (1 patient a été perdu de vue). Après 12 mois de traitement, aucune différence significative sur le taux de croissance n'a été observée en comparaison aux 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.
* Études portant sur la gynécomastie :
L'essai 0006 était une étude randomisée, multicentrique en double aveugle, concernant 82 garçons pubères (âgés de 11 à 18 ans inclus) ayant une gynécomastie présente depuis au moins 12 mois recevant soit Arimidex 1 mg par jour soit un placebo pendant au moins 6 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par Arimidex 1 mg et le groupe placebo en terme de nombre de patients ayant une réduction du volume total des seins supérieure ou égale à 50 % après 6 mois de traitement.
L'essai 001 était une étude de pharmacocinétique ouverte à doses multiples d'Arimidex 1 mg/jour chez 36 garçons pubères présentant une gynécomastie depuis moins de 12 mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du volume combiné des deux seins, calculé entre le premier jour d'inclusion et le sixième mois de traitement, et de déterminer la tolérance et la sécurité d'emploi de ce traitement. Une diminution de 50 % ou plus du volume total des seins a été observée chez 56 % (20/36) des garçons après 6 mois.
* Étude dans le syndrome de McCune-Albright :
L'essai 0046 était un essai exploratoire international, multicentrique, en ouvert, chez 28 filles (âgées de 2 à 10 ans inclus) présentant un syndrome de McCune-Albright (SMA) traitées par Arimidex. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'Arimidex 1 mg/jour chez des patientes présentant un SMA. L'efficacité du traitement de l'étude a été déterminée sur la base de la proportion de patientes satisfaisant à des critères prédéfinis ayant trait aux saignements vaginaux, à l'âge osseux et à la vitesse de la croissance. Aucune modification statistiquement significative de la fréquence du nombre jours de saignements vaginaux n'a été observée sous traitement. Aucune modification cliniquement significative du stade de Tanner, du volume ovarien moyen ou du volume utérin moyen n'a été constatée. Aucune modification statistiquement significative du taux d'augmentation de l'âge osseux sous traitement comparativement à la période initiale n'a été observée. Le taux de croissance (en cm/année) a significativement diminué (p < 0,05) du mois 0 au mois 12 et pendant la seconde période de 6 mois (du mois 7 au mois 12) par rapport à sa valeur avant traitement.