

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-ANASTROZOLE

Comprimés d'anastrozole

1 mg

Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien

**APOTEX INC.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

Numéro de contrôle de la présentation : 174610

**DATE DE PRÉPARATION :
19 juin 2014**

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
TOXICOLOGIE	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	52

Pr APO-ANASTROZOLE
Comprimés d'anastrozole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 1 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-ANASTROZOLE (anastrozole) est indiqué pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées.

L'homologation du produit est fondée sur un prolongement de la survie sans maladie chez les patientes qui recevaient l'anastrozole, par rapport à celle observée chez les patientes qui recevaient le tamoxifène. Toutefois, la survie globale ne différait pas significativement entre les deux traitements (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

APO-ANASTROZOLE (anastrozole) est indiqué pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

Personnes âgées :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.

Enfants :

APO-ANASTROZOLE n'est pas recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à APO-ANASTROZOLE (anastrozole) ou à l'un des ingrédients de ce produit. Voir la section de la monographie intitulée Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients)
- Grossesse ou allaitement

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Non recommandé chez les femmes non ménopausées, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez ces patientes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- Non recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population (voir la section Populations particulières, Enfants ci-dessous).
- Les risques et les bienfaits potentiels doivent être évalués soigneusement pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale grave (voir les sections Troubles hépatiques/biliaires et Troubles rénaux ci-dessous).
- Les risques et avantages potentiels doivent être évalués soigneusement en présence d'ostéoporose ou de risque d'ostéoporose (voir la section Troubles musculo-squelettiques, ci-dessous).
- Administrez sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Organisme entier

L'anastrozole risque peu de nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Toutefois, on a signalé de l'asthénie et de la somnolence chez les patientes qui prenaient de l'anastrozole, de sorte que celles qui éprouvent ces symptômes doivent user de prudence si elles conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

Troubles cardiovasculaires

Dans l'étude ATAC, on signalait plus fréquemment des événements cardiovasculaires ischémiques chez les patientes qui recevaient l'anastrozole que chez celles qui recevaient le tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative. Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pas pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. On a continué de relever les manifestations indésirables graves durant la période de suivi après la fin du traitement, et la fréquence des événements cardiovasculaires signalés était semblable chez les patientes qui avaient reçu l'anastrozole et chez celles qui avaient reçu le tamoxifène (3,9 % et 3,7 % respectivement).

Troubles hépatiques et biliaires

La pharmacocinétique de l'anastrozole a été étudiée chez des sujets atteints de cirrhose hépatique stable imputable à la consommation excessive d'alcool. La clairance orale apparente de l'anastrozole était environ 30 % inférieure chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique, par rapport aux sujets témoins dont le bilan hépatique était normal. Toutefois, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les sujets cirrhotiques se situaient à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées chez les sujets normaux dans l'ensemble des essais cliniques. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance

hépatique grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes doivent être évalués soigneusement avant d'administrer l'anastrozole.

Troubles musculo-squelettiques

Arthralgie/Arthrite : L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris l'anastrozole, peut entraîner de l'arthralgie/arthrite, ce qui peut avoir une incidence sur l'observance du traitement et la qualité de vie.

Dans l'étude ATAC, 35,6 % des patientes du groupe qui recevait l'anastrozole ont signalé des douleurs/raideurs articulaires (comprenant arthralgie, arthrose, arthrite et troubles articulaires) par rapport à 29,4 % des patientes du groupe qui recevait le tamoxifène. À elle seule, l'arthrite a été signalée chez 16,6 % des patientes du groupe qui recevait l'anastrozole par rapport à 14,4 % des patientes du groupe qui recevait le tamoxifène.

Densité minérale osseuse : Les médicaments qui abaissent les concentrations d'œstrogènes, dont l'anastrozole, peuvent entraîner une réduction de la densité osseuse, ce qui peut accroître le risque de fractures. Les données ressorties d'une étude de phases III/IV (SABRE [*Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*]) révèlent que, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et présentant un risque modéré (score T < -1,0 à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, à condition que le score T soit ≥ -2,0 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité) ou élevé (score T < -2,0 à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, ou antécédents personnels de fracture par fragilité) de fracture par fragilité, la prise d'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) peut inhiber la baisse de densité minérale osseuse (DMO). Toutes les patientes participant à cette étude prenaient également de la vitamine D et un supplément de calcium. Dans cette étude, les patientes présentant un faible risque de fracture par fragilité (score T ≥ -1,0 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité) ont été traitées par l'anastrozole uniquement, sans présenter de baisse de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois de traitement, mais des variations statistiquement significatives ont été notées après 24 mois de traitement (variation estimée en pourcentage : -2,07 %; IC à 95 % : -3,60 à -0,53; p = 0,0109). Aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été observée, après 12 et 24 mois, chez les femmes à risque faible (voir Essais cliniques, Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation de la densité osseuse). Les femmes doivent faire évaluer leur risque d'ostéoporose, qui doit être prise en charge conformément aux pratiques locales et aux lignes directrices cliniques.

Myalgie : La myalgie a été associée aux anti-œstrogènes et aux agents qui diminuent les concentrations d'œstrogène. Dans le cadre d'un traitement adjuvant, des douleurs musculaires ont été signalées à une fréquence plus élevée chez les sujets qui avaient reçu l'anastrozole (5,8 %) que chez ceux qui avaient reçu le tamoxifène (5,2 %) lors de l'étude ATAC.

Autres

L'anastrozole n'a pas fait l'objet d'études dans les cas de métastases cérébrales ou leptoméningées ou de lymphangite pulmonaire carcinomateuse diffuse.

Troubles rénaux

Les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

La clairance rénale de l'anastrozole diminuait proportionnellement à la clairance de la créatinine et était environ 50 % inférieure chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² ou < 0,5 ml/s/1,73 m²) par rapport aux sujets témoins.

La clairance rénale ne constituait pas une voie d'élimination importante, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale.

L'anastrozole n'a pas été étudié chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et d'une insuffisance rénale grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes présentant une insuffisance rénale grave devraient être évalués soigneusement avant d'administrer l'anastrozole.

Populations particulières

Grossesse : L'anastrozole est contre-indiqué durant la grossesse.

L'étendue de l'exposition à l'anastrozole durant la grossesse au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit se limite à des signalements individuels. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend l'anastrozole, elle doit être informée des dangers possibles pour le fœtus et du risque de fausse couche.

On a constaté que l'anastrozole traverse la barrière placentaire après l'administration orale de 0,1 mg/kg à des rates et à des lapines. Des études chez les rates et les lapines ayant reçu des doses équivalentes ou supérieures à 0,1 et 0,02 mg/kg/jour respectivement pendant l'organogenèse (ce qui correspond respectivement environ à 1 et à 1/3 de la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²) ont montré que l'anastrozole augmente le nombre d'avortements spontanés (augmentation du nombre d'avortements avant et après l'implantation, augmentation du nombre de résorptions et baisse du nombre de fœtus vivants). Les effets étaient liés à la dose chez les rates. Le poids du placenta était significativement plus élevé chez les rates aux doses de 0,1 mg/kg/jour ou plus.

On a observé des signes de toxicité fœtale, dont un retard de développement fœtal (c.-à-d. ossification incomplète et baisse du poids corporel fœtal), chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses de 1 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). On n'a observé aucun signe de tératogénicité chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez les lapines, l'anastrozole a occasionné des avortements à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour (environ 16 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). On n'a constaté aucun signe de tératogénicité chez les petits des lapines auxquelles on avait administré des doses de 0,2 mg/kg/jour (environ 3 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²).

Allaitement : L'anastrozole est contre-indiqué durant l'allaitement.

Enfants : L'anastrozole n'est pas recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Personnes âgées : Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et des volontaires ménopausées. Le profil pharmacocinétique de l'anastrozole, similaire dans les deux groupes, n'était pas influencé par l'âge.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'anastrozole ne semble pas perturber les résultats des épreuves de laboratoire habituelles.

Durant l'étude ATAC, les patientes traitées par l'anastrozole étaient plus nombreuses à présenter un taux de cholestérol sérique élevé que les patientes recevant le tamoxifène (9,0 % et 3,5 %, respectivement). Le profil lipidique a été évalué dans le cadre de l'étude SABRE. Dans cette étude, l'anastrozole administré en monothérapie pendant 12 mois n'a eu aucun effet sur le profil lipidique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En général, l'anastrozole est bien toléré. Les manifestations indésirables sont généralement d'intensité légère à modérée, et entraînent rarement l'abandon du traitement.

L'action pharmacologique de l'anastrozole peut entraîner certains effets prévus.

L'arthrite/l'arthralgie, les douleurs/raideurs articulaires et les bouffées de chaleur ont été signalées très fréquemment ($\geq 10\%$). Les effets indésirables fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) sont : asthénie, douleur osseuse, myalgie, syndrome du canal carpien, perturbations sensorielles (y compris paresthésie, perte du goût et altération du goût), sécheresse vaginale, cheveux clairsemés (alopecie), éruption cutanée, nausées, diarrhée, céphalées et hausses des taux de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST). Les effets indésirables peu fréquents ($\geq 0,1\%$ à 1%) sont : saignements vaginaux, doigt à ressort, anorexie, hypercholestérolémie, hypercalcémie, vomissements, somnolence, hépatite et hausses des taux de gamma-glutamyltransférase (gamma-GT) et de bilirubine. De rares cas ($\geq 0,01\%$ à $0,1\%$) de vascularite cutanée ont été observés. On a aussi signalé des cas très rares ($< 0,01\%$) d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de réactions allergiques, dont l'œdème de Quincke, l'urticaire et l'anaphylaxie. Ces rapports de fréquence proviennent de plusieurs études sur l'anastrozole, ainsi que de rapports post-commercialisation.

Dans l'étude ATAC, on signalait plus fréquemment des événements cardiovasculaires ischémiques chez les sujets recevant l'anastrozole que chez ceux recevant le tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative. Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique provenait d'un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. On a continué de relever les manifestations indésirables graves durant la période de suivi sans traitement, et la fréquence des événements cardiovasculaires signalés était semblable chez les patientes qui avaient reçu l'anastrozole et chez celles qui avaient reçu le tamoxifène (3,9 % et 3,7 % respectivement).

Lors des essais cliniques, des cas de syndrome du canal carpien ont été signalés en plus grand nombre chez les patientes qui avaient reçu l'anastrozole que chez celles qui avaient reçu le tamoxifène. La plupart des cas sont survenus chez des patientes présentant des facteurs de risque identifiables de cette affection. Dans l'étude ATAC, qui portait sur les traitements adjutifs, 83 épisodes de syndrome du canal carpien sont survenus chez 78 patientes recevant l'anastrozole en monothérapie, et 22 épisodes sont survenus chez 22 patientes recevant le tamoxifène.

On a signalé peu fréquemment des saignements vaginaux, surtout au cours des premières semaines suivant le passage d'un autre traitement hormonal au traitement par l'anastrozole. En cas de persistance des saignements, il faudra envisager une évaluation plus poussée.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce chez les femmes ménopausées :

L'anastrozole a généralement été bien toléré au cours de l'étude ATAC. Lors de l'analyse des données à la fin du traitement de 5 ans, la durée médiane du traitement adjuvant était de 59,8 mois chez les patientes recevant l'anastrozole à 1 mg et de 59,6 mois chez celles recevant le tamoxifène à 20 mg. D'après les résultats de la première analyse (durée médiane du traitement d'environ 33 mois), l'association de l'anastrozole et du tamoxifène ne procurait pas d'avantage sur le plan de l'innocuité par rapport au tamoxifène en monothérapie.

Sur le plan statistique, l'anastrozole était associé à un nombre significativement moins élevé d'abandons de traitement par suite de manifestations indésirables que le tamoxifène (11,1 % p/r à 14,3 %) et à moins d'effets indésirables du médicament motivant l'arrêt du traitement (6,5 % p/r à 8,9 %). La fréquence des manifestations indésirables graves durant le traitement est significativement plus faible chez les patientes recevant l'anastrozole à 1 mg que chez celles recevant le tamoxifène à 20 mg (33,3 % p/r à 36,0 %).

Le tableau 1 résume les manifestations indésirables dont la fréquence est d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou dans les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement.

Tableau 1 Manifestations indésirables observées chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou dans les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement lors de l'étude ATAC

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART (traduction)	Nombre (%) de patientes ^a			
	Analyse après 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
Organisme entier				
Asthénie	483 (15,6)	466 (15,1)	575 (18,6)	544 (17,6)
Douleur	432 (14,0)	413 (13,3)	533 (17,2)	485 (15,7)
Dorsalgie	238 (7,7)	234 (7,6)	321 (10,4)	309 (10,0)
Céphalées	253 (8,2)	197 (6,4)	314 (10,2)	249 (8,0)
Blessure accidentelle	195 (6,3)	189 (6,1)	311 (10,1)	303 (9,8)
Infection	197 (6,4)	205 (6,6)	285 (9,2)	276 (8,9)
Douleur abdominale	202 (6,5)	211 (6,8)	271 (8,8)	276 (8,9)
Douleur thoracique	145 (4,7)	115 (3,7)	200 (6,5)	150 (4,8)
Syndrome pseudo-grippal	146 (4,7)	164 (5,3)	175 (5,7)	195 (6,3)
Néoplasie	101 (3,3)	99 (3,2)	162 (5,2)	144 (4,7)
Kyste	96 (3,1)	110 (3,6)	138 (4,5)	162 (5,2)
Troubles cardiovasculaires				
Vasodilatation	1060 (34,3)	1229 (39,7)	1104 (35,7)	1264 (40,9)
Hypertension	255 (8,2)	218 (7,0)	402 (13,0)	349 (11,3)

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART (traduction)	Nombre (%) de patientes ^a			
	Analyse après 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
Troubles digestifs				
Nausées	287 (9,3)	281 (9,1)	343 (11,1)	335 (10,8)
Diarrhée	206 (6,7)	168 (5,4)	265 (8,6)	216 (7,0)
Constipation	183 (5,9)	203 (6,6)	249 (8,1)	252 (8,1)
Troubles gastro-intestinaux	126 (4,1)	104 (3,4)	210 (6,8)	158 (5,1)
Dyspepsie	150 (4,9)	124 (4,0)	206 (6,7)	169 (5,5)
Troubles hématologiques et lymphatiques				
Lymphœdème	247 (8,0)	277 (9,0)	304 (9,8)	341 (11,0)
Anémie	73 (2,4)	102 (3,3)	113 (3,7)	159 (5,1)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Œdème périphérique	236 (7,6)	246 (8,0)	311 (10,1)	343 (11,1)
Gain pondéral	234 (7,6)	236 (7,6)	285 (9,2)	274 (8,9)
Hypercholestérolémie	186 (6,0)	68 (2,2)	278 (9,0)	108 (3,5)
Troubles musculo-squelettiques				
Arthrite	380 (12,3)	296 (9,6)	512 (16,6)	445 (14,4)
Arthralgie	386 (12,5)	252 (8,1)	467 (15,1)	344 (11,1)
Ostéoporose	192 (6,2)	134 (4,3)	325 (10,5)	226 (7,3)
Fracture	183 (5,9)	115 (3,7)	315 (10,2)	209 (6,8)
Arthrose	161 (5,2)	112 (3,6)	207 (6,7)	156 (5,0)
Douleur osseuse	158 (5,1)	139 (4,5)	201 (6,5)	185 (6,0)
Troubles articulaires	102 (3,3)	95 (3,1)	184 (6,0)	160 (5,2)
Myalgie	114 (3,7)	103 (3,3)	179 (5,8)	160 (5,2)
Troubles du système nerveux				
Dépression	323 (10,4)	315 (10,2)	413 (13,4)	382 (12,3)
Insomnie	253 (8,2)	226 (7,3)	309 (10,0)	281 (9,1)
Étourdissements	180 (5,8)	191 (6,2)	236 (7,6)	234 (7,6)
Paresthésie	181 (5,9)	106 (3,4)	215 (7,0)	145 (4,7)
Anxiété	147 (4,8)	147 (4,8)	195 (6,3)	180 (5,8)
Troubles respiratoires				
Pharyngite	335 (10,8)	327 (10,6)	443 (14,3)	422 (13,6)
Toux exacerbée	194 (6,3)	216 (7,0)	261 (8,4)	287 (9,3)
Dyspnée	173 (5,6)	164 (5,3)	234 (7,6)	237 (7,7)
Sinusite	137 (4,4)	118 (3,8)	184 (6,0)	159 (5,1)
Bronchite	126 (4,1)	107 (3,5)	167 (5,4)	153 (4,9)
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Éruption cutanée	281 (9,1)	314 (10,1)	333 (10,8)	387 (12,5)
Transpiration	112 (3,6)	158 (5,1)	145 (4,7)	177 (5,7)
Troubles des organes des sens				
Cataracte spécifiée	107 (3,5)	116 (3,7)	182 (5,9)	213 (6,9)
Troubles génito-urinaires				
Douleur mammaire	176 (5,7)	121 (3,9)	251 (8,1)	169 (5,5)
Infection des voies urinaires	169 (5,5)	224 (7,2)	244 (7,9)	313 (10,1)
Vulvovaginite	169 (5,5)	119 (3,8)	194 (6,3)	150 (4,8)
Néoplasie mammaire	94 (3,0)	89 (2,9)	164 (5,3)	139 (4,5)

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART (traduction)	Nombre (%) de patientes ^a			
	Analyse après 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
Vaginite	79 (2,6)	122 (3,9)	125 (4,0)	158 (5,1)
Hémorragie vaginale ^b	100 (3,2)	151 (4,9)	122 (3,9)	180 (5,8)
Leucorrhée	68 (2,2)	264 (8,5)	86 (2,8)	286 (9,2)

^a Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une catégorie ne sont comptées qu'une fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

^b Hémorragie vaginale sans autre diagnostic.

COSTART Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.

n Nombre de patientes traitées.

À partir des propriétés pharmacologiques et des effets secondaires connus de l'anastrozole et du tamoxifène, on avait décidé au départ que certaines manifestations indésirables (quelle que soit la causalité avec le médicament) et combinaisons de ces manifestations allaient faire l'objet d'une analyse. Sur le plan statistique, le tamoxifène était associé à moins de manifestations indésirables pour ce qui est des troubles articulaires et des fractures (dont des fractures de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet) que l'anastrozole, tandis que l'anastrozole était associé à moins de manifestations indésirables que le tamoxifène pour ce qui est des bouffées de chaleur, des saignements vaginaux, des écoulements vaginaux, du cancer de l'endomètre, des thromboembolies veineuses (les thromboembolies veineuses profondes) et les événements vasculaires cérébraux ischémiques.

Après un suivi médian de 68 mois, on a constaté un taux de fracture de 22 pour 1 000 années-patients dans le cas de l'anastrozole et de 15 pour 1 000 années-patients dans le cas du tamoxifène. Dans l'étude ATAC, le taux de fracture de la hanche était semblable pour l'anastrozole et le tamoxifène. Après un suivi médian de 100 mois, des fractures avaient été signalées plus souvent chez les patientes qui prenaient l'anastrozole que chez celles qui prenaient le tamoxifène, aussi bien pendant qu'après le traitement (13,7 % p/r à 10,1 %; voir le tableau 2), mais le taux de fracture est demeuré stable entre les deux groupes. Au cours de la période de suivi post-traitement, le taux annuel de fractures du groupe recevant l'anastrozole était semblable à celui du groupe recevant le tamoxifène, et l'augmentation du taux d'épisodes de fracture notée durant le traitement n'a plus été observée une fois le traitement terminé, comme l'illustre la figure 1.

Tableau 2 Fréquence des fractures (pendant et après le traitement à l'étude)

Catégorie	Nombre (%) de patientes ^a	
	Analyse mise à jour en 2007 (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
Fractures graves ou non		
Toutes les fractures	425 (13,7)	313 (10,1)
Poignet / de Pouteau-Colles	95 (3,1)	84 (2,7)
Colonne vertébrale	61 (2,0)	38 (1,20)
Hanche	49 (1,6)	42 (1,4)
Fractures graves		
Toutes les fractures	212 (6,9)	170 (5,5)
Poignet / de Pouteau-Colles	49 (1,6)	45 (1,5)

Colonne vertébrale	23 (0,7)	18 (0,6)
Hanche	46 (1,5)	40 (1,3)

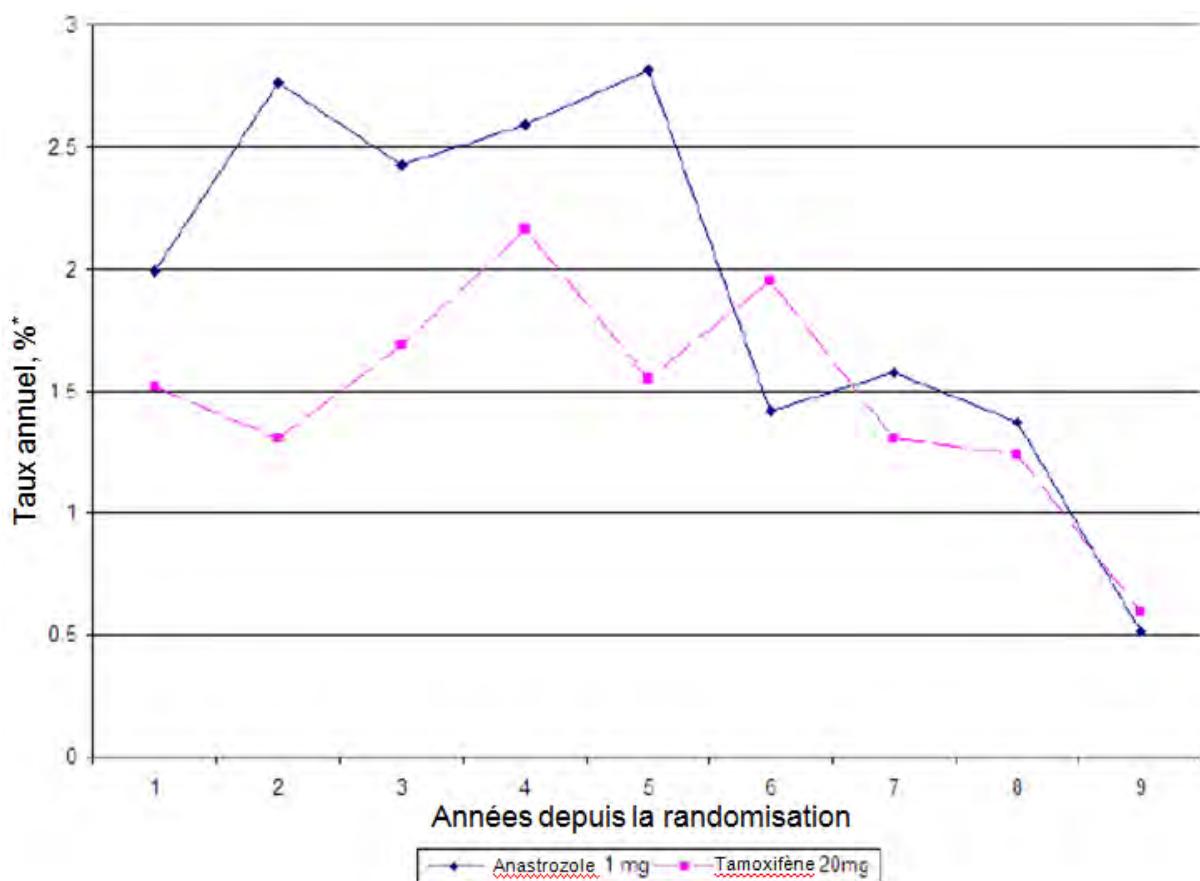
a Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une catégorie ne sont comptées qu'une fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune des catégories.

Remarque : Les manifestations indésirables (MI) consignées après le traitement à l'étude sont les MI et les fractures signalées comme étant graves ou non graves survenues plus de 14 jours après l'arrêt du traitement à l'étude (mais moins de 10 ans après le début du traitement). Les MI survenues après la première visite pour récidive n'ont pas été consignées.

Remarque : Les MI consignées après le traitement comprenaient tous les événements signalés, que la patiente ait présenté ou non un événement de même nature pendant le traitement.

n Nombre de patientes ayant reçu le traitement.

Figure 1. Taux annuel d'un premier événement pour toutes fractures survenues pendant ou après le traitement



Dans l'étude ATAC, on a signalé plus fréquemment des événements cardiovasculaires ischémiques chez les patientes qui recevaient l'anastrozole que chez celles qui recevaient le tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative (voir le tableau 3). Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pas pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Entre l'analyse effectuée à 33 mois et celle effectuée à 68 mois, la fréquence des événements cardiovasculaires est également demeurée stable entre les deux groupes de traitement. La fréquence des infarctus du myocarde a augmenté de 0,1 % dans le groupe recevant

l'anastrozole et de 0,2 % dans le groupe recevant le tamoxifène; la fréquence des accidents vasculaires cérébraux a augmenté de 0,3 % dans chaque groupe de traitement. Au cours de la phase de suivi sans traitement, durant laquelle on a continué de consigner les MI graves, la fréquence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux était comparable dans les deux groupes de traitement.

Le tableau 3 résume les MI prédéfinies survenues dans les deux groupes durant le traitement et après la fin du traitement à l'étude.

Tableau 3 Fréquence des manifestations indésirables prédéfinies dans les deux groupes durant le traitement et après celui-ci lors de l'étude ATAC*

Manifestation indésirable	Nombre (%) de patientes ^a			
	Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Risque relatif approché ^b	p
Bouffées de chaleur	1104 (35,7)	1264 (40,9)	0,80	< 0,0001
Troubles de l'humeur	600 (19,4)	557 (18,0)	1,10	0,2
Fatigue/asthénie	577 (18,7)	544 (17,6)	1,08	0,3
Nausées et vomissements	396 (12,8)	385 (12,4)	1,03	0,7
Écoulements vaginaux	111 (3,6)	407 (13,2)	0,25	< 0,0001
Saignements vaginaux	171 (5,5)	323 (10,4)	0,50	< 0,0001
Douleur/raideur articulaires	1111 (35,9)	922 (29,8)	1,32	< 0,0001
Fractures	340 (11,0)	238 (7,7)	1,48	< 0,0001
Fractures : colonne vertébrale, hanche, poignet / Pouteau-Colles	148 (4,8)	112 (3,6)	1,34	0,02
Hanche ^c	37 (1,2)	31 (1,0)	NC	NC
Colonne vertébrale ^c	45 (1,5)	27 (0,9)	NC	NC
Poignet / Pouteau-Colles ^c	72 (2,3)	63 (2,0)	NC	NC
Cataractes	191 (6,2)	219 (7,1)	0,86	0,2
Maladie cardiovasculaire ischémique	137 (4,4)	119 (3,8)	1,16	0,2
Angine de poitrine ^c	75 (2,4)	56 (1,8)	NC	NC
Infarctus du myocarde ^c	42 (1,4)	40 (1,3)	NC	NC
Maladie coronarienne ^c	26 (0,7)	27 (0,9)	NC	NC
Ischémie myocardique ^c	24 (0,8)	16 (0,5)	NC	NC
Thromboembolies veineuses	95 (3,1)	151 (4,9)	0,62	0,0003
Thromboembolies veineuses profondes	57 (1,8)	83 (2,7)	0,68	0,03
Événements vasculaires cérébraux ischémiques	67 (2,2)	94 (3,0)	0,71	0,03
Cancer de l'endomètre ^d	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29	0,02

* Toutes MI survenues durant le traitement ou dans les 14 jours après la fin du traitement; toutes MI graves et toutes les fractures non graves survenues plus de 14 jours après la fin du traitement et avant la confirmation d'une récidive du cancer du sein.

^a Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une catégorie ne sont comptées qu'une fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

^b Un risque relatif approché inférieur à 1,00 indique que l'anastrozole à 1 mg est associé à une fréquence réduite de la manifestation par rapport au tamoxifène à 20 mg.

^c Traduction des termes individuels préconisés par le COSTART pour une catégorie particulière de manifestation, la catégorie générale était « manifestation indésirable prédéfinie ».

^d Pourcentage calculé en fonction du nombre de patientes dont l'utérus était intact au départ (n = 2229 pour l'anastrozole et n = 2236 pour le tamoxifène).

n Nombre de patientes traitées.

NC Non calculé.

Cancer du sein avancé :

On a comparé l'anastrozole (1 mg/jour) au tamoxifène (20 mg/jour) dans deux essais cliniques contrôlés portant sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer avancé. Le tableau 4 présente les manifestations indésirables survenues chez plus de 5 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, toutes causes confondues.

Tableau 4 Nombre (%) de patientes ayant présenté une manifestation indésirable dans les études 0027 et 0030*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 506)	Tamoxifène à 20 mg (n = 511)
Organisme entier		
Asthénie	83 (16,4)	81 (15,9)
Douleur	70 (13,8)	73 (14,3)
Dorsalgie	60 (11,9)	68 (13,3)
Céphalées	47 (9,3)	40 (7,8)
Douleur thoracique	37 (7,3)	37 (7,2)
Syndrome pseudo-grippal	35 (6,9)	30 (5,9)
Douleur pelvienne	23 (4,5)	30 (5,9)
Troubles cardiovasculaires		
Vasodilatation	128 (25,3)	106 (20,7)
Hypertension	25 (4,9)	36 (7,0)
Troubles digestifs		
Nausées	94 (18,6)	106 (20,7)
Constipation	47 (9,3)	66 (12,9)
Douleur abdominale	40 (7,9)	38 (7,4)
Diarrhée	40 (7,9)	33 (6,5)
Vomissements	38 (7,5)	36 (7,0)
Anorexie	26 (5,1)	46 (9,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Œdème périphérique	51 (10,1)	41 (8,0)
Troubles musculo-squelettiques		
Douleur osseuse	54 (10,7)	52 (10,2)
Troubles du système nerveux		
Insomnie	30 (5,9)	28 (5,5)
Étourdissements	30 (5,9)	22 (4,3)
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Hypertonie	16 (3,2)	26 (5,1)
Troubles respiratoires		
Toux exacerbée	55 (10,9)	52 (10,2)
Dyspnée	51 (10,1)	47 (9,2)
Pharyngite	49 (9,7)	68 (13,3)
Troubles de la peau et des annexes cutanées		
Éruption cutanée	38 (7,5)	34 (6,7)
Troubles génito-urinaires		
Leucorrhée	9 (1,8)	31 (6,1)

* Une patiente peut avoir présenté plus d'une manifestation indésirable.

À partir du profil d'innocuité établi de l'anastrozole et du tamoxifène, on a réalisé l'analyse statistique de la fréquence de 9 catégories prédéfinies de MI possiblement attribuables à l'action pharmacologique de l'un ou l'autre de ces médicaments ou des deux. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement. Les résultats sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 Nombre (%) de patientes ayant présenté des MI dans les études 0027 et 0030*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg n = 506 (%)	Tamoxifène à 20 mg n = 511 (%)
Organisme entier		
Poussées de progression tumorale	15 (3,0)	18 (3,5)
Troubles cardiovasculaires		
Bouffées de chaleur	134 (26,5)	118 (23,1)
Maladie thromboembolique	23 (4,5)	39 (7,6)
Troubles digestifs		
Troubles gastro-intestinaux	170 (33,6)	196 (38,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Gain pondéral	11 (2,2)	8 (1,6)
Troubles du système nerveux		
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Léthargie	6 (1,2)	15 (2,9)
Troubles génito-urinaires		
Sécheresse vaginale	15 (3,0)	13 (2,5)
Saignements vaginaux	5 (1,0)	11 (2,2)

* Une patiente peut figurer dans plus d'une rangée.

La faible fréquence des saignements et écoulements vaginaux est conforme à l'activité pharmacologique connue de l'anastrozole, qui, comme prévu, n'a aucun effet œstrogénique ni aucun effet sur l'endomètre. Malgré l'absence d'activité œstrogénique de l'anastrozole, celui-ci n'a pas entraîné plus de cas d'infarctus du myocarde ou de fractures pathologiques que le tamoxifène, et la fréquence de maladie thromboembolique était faible.

Cancer du sein avancé ayant évolué après le traitement par le tamoxifène

Les MI observées chez plus de 5 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés comparant l'administration d'anastrozole (1 mg ou 10 mg) à l'acétate de mégestrol (160 mg), toutes causes confondues, sont résumées au tableau 6.

Tableau 6 Nombre (n) et pourcentage de patientes ayant présenté une MI dans les études 0004 et 0005*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégestrol à 160 mg n = 253
Organisme entier			
Asthénie	42 (16,0)	33 (13,4)	47 (18,6)
Céphalées	34 (13,0)	44 (17,9)	24 (9,5)
Douleur	28 (10,7)	38 (15,4)	29 (11,5)
Dorsalgie	28 (10,7)	26 (10,6)	19 (7,5)
Douleur pelvienne	14 (5,3)	17 (6,9)	13 (5,1)
Douleur thoracique	13 (5,0)	18 (7,3)	13 (5,1)
Troubles cardiovasculaires			
Bouffées de chaleur	32 (12,2)	29 (10,6)	21 (8,3)
Troubles digestifs			
Nausées	41 (15,6)	48 (19,5)	28 (11,1)
Vomissements	24 (9,2)	26 (10,6)	16 (6,3)
Diarrhée	22 (8,4)	18 (7,3)	7 (2,8)

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégestrol à 160 mg n = 253
Constipation	18 (6,9)	18 (7,3)	21 (8,3)
Douleur abdominale	18 (6,9)	14 (5,7)	18 (7,1)
Anorexie	18 (6,9)	19 (7,7)	11 (4,3)
Sécheresse buccale	15 (5,7)	11 (4,5)	13 (5,1)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Œdème périphérique	14 (5,3)	21 (8,5)	28 (11,1)
Gain pondéral	4 (1,5)	9 (3,7)	30 (11,9)
Augmentation de l'appétit	0 (0)	1 (0,4)	13 (5,1)
Troubles musculo-squelettiques			
Douleur osseuse	17 (6,5)	26 (11,8)	19 (7,5)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	16 (6,1)	12 (4,9)	15 (5,9)
Dépression	14 (5,3)	6 (2,4)	5 (2,0)
Paresthésie	12 (4,6)	15 (6,1)	9 (3,6)
Troubles respiratoires			
Dyspnée	24 (9,2)	27 (11,0)	53 (20,9)
Toux exacerbée	22 (8,4)	18 (7,3)	19 (7,5)
Pharyngite	16 (6,1)	23 (9,3)	15 (5,9)
Troubles de la peau et des annexes cutanées			
Éruption cutanée	15 (5,7)	15 (6,1)	19 (7,5)
Transpiration	4 (1,5)	3 (1,2)	16 (6,3)
Troubles génito-urinaires			
Hémorragie vaginale	6 (2,3)	4 (1,6)	13 (5,1)

* Une patiente peut avoir présenté plus d'une manifestation indésirable.

D'autres MI moins fréquentes (2-5 %) signalées par les patientes recevant l'anastrozole à 1 mg au cours des deux principaux essais cliniques sont énumérées ci-dessous. Elles sont énumérées par système ou appareil de l'organisme, en ordre décroissant de fréquence dans chaque catégorie, toutes causes confondues.

Organisme entier : syndrome pseudo-grippal, fièvre, douleur au cou, malaise, blessure accidentelle, infection.

Troubles cardiovasculaires : hypertension, thrombophlébite.

Troubles hépatiques : augmentation des taux de gamma-GT, d'AST et d'ALT.

Troubles hématologiques : anémie, leucopénie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : augmentation du taux de phosphatase alcaline, perte de poids.

Les taux sériques moyens de cholestérol total ont augmenté de 0,5 mmol/l chez les patientes recevant l'anastrozole. On a constaté qu'une augmentation du taux de cholestérol LDL jouait un rôle dans ces modifications.

Troubles musculo-squelettiques : myalgie, arthralgie, fracture pathologique.

Troubles du système nerveux : somnolence, confusion, insomnie, anxiété, nervosité.

Troubles respiratoires : sinusite, bronchite, rhinite.

Troubles de la peau et des annexes cutanées : cheveux clairsemés, prurit.

Troubles génito-urinaires : infection des voies urinaires, douleur mammaire.

La fréquence des groupes de MI suivants, pouvant avoir un lien causal avec l'un ou l'autre des traitements ou avec les deux en raison de leur pharmacologie, a fait l'objet d'une analyse statistique : gain pondéral, œdème, maladie thromboembolique, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur et sécheresse vaginale. Ces six groupes et les MI comprises dans ces groupes ont été prédéfinis de façon prospective. Les résultats figurent au tableau 7.

Tableau 7 Nombre (n) et pourcentage de patientes ayant présenté les MI prédéfinies dans les études 0004 et 0005

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 1 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégestrol à 160 mg n = 253 n (%)
Troubles cardiovasculaires			
Bouffées de chaleur	33 (12,6)	29 (11,8)	35 (13,8)
Maladie thromboembolique	9 (3,4)	4 (1,6)	12 (4,7)
Troubles digestifs			
Troubles gastro-intestinaux	77 (29,4)	81 (32,9)	54 (21,3)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Œdème	19 (7,3)	28 (11,4)	35 (13,8)
Gain pondéral	4 (1,5)	10 (4,1)	30 (11,9)
Troubles génito-urinaires			
Sécheresse vaginale	5 (1,9)	3 (1,2)	2 (0,8)

Davantage de patientes traitées par l'acétate de mégestrol ont signalé un gain de poids par rapport aux patientes traitées par l'anastrozole à 1 mg ($p < 0,0001$). Les autres différences n'étaient pas statistiquement significatives.

On a également évalué l'importance du changement de poids chez toutes les patientes. Chez 34 % (87/253) de celles qui ont été traitées par l'acétate de mégestrol, le gain pondéral était de 5 % ou plus, tandis que chez 11 % (27/253) des patientes, il était de 10 % ou plus. Parmi les patientes traitées par l'anastrozole à 1 mg, 13 % (33/262) ont constaté un gain pondéral de 5 % ou plus et 3 % (6/262) ont vu leur poids augmenter de 10 % ou plus. En moyenne, ce gain pondéral de 5 % à 10 % représentait un gain de 6 à 12 livres.

Aucune des patientes traitées par l'anastrozole ou l'acétate de mégestrol n'a abandonné le traitement en raison d'un gain pondéral lié au médicament.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

La collecte systématique des résultats de laboratoire (dont le cholestérol total) ne faisait pas partie des critères d'évaluation de l'étude ATAC. Les valeurs anormales de résultats de laboratoire dans l'étude ATAC sont consignées comme une MI. Durant l'étude ATAC, les patientes traitées par l'anastrozole étaient plus nombreuses à présenter un taux de cholestérol

sérique élevé que les patientes traitées par le tamoxifène (9 % et 3,5 %, respectivement). Toutefois, dans l'étude SABRE, qui a été conçue spécialement pour évaluer les taux lipidiques chez les patientes traitées par l'anastrozole, on n'a observé aucune différence dans les taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (C-LDL), de cholestérol total et de triglycérides chez les patientes traitées par l'anastrozole durant 12 mois, par rapport aux valeurs mesurées avant le traitement. On a observé une augmentation statistiquement significative du taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) chez les patientes traitées par l'anastrozole durant 12 mois, par rapport aux valeurs mesurées avant le traitement (voir Essais cliniques, Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation du profil lipidique). D'après les données de l'étude SABRE, on ne recommande aucune exigence spécifique relativement à la surveillance particulière des taux lipidiques pendant le traitement par l'anastrozole.

Effets indésirables après la commercialisation du produit

Un cas d'hépatite aiguë grave a été signalé. Bien qu'il ait été impossible d'exclure une hépatotoxicité tardive résultant d'une chimiothérapie antérieure, les données sur la relation temporelle laissent supposer que l'anastrozole pourrait être une cause de cette manifestation. Des cas d'hépatite toxique ont été signalés en association avec l'administration d'anastrozole.

L'administration d'anastrozole a été associée à des cas de vascularite cutanée (dont des cas de purpura rhumatoïde), et, selon les rapports, les symptômes ont disparu dans les 10 à 30 jours après l'arrêt du médicament, spontanément ou à l'aide de traitements additionnels.

Une hypercalcémie grave accompagnée d'un taux sérique élevé d'hormone parathyroïde (PTH) a été signalée chez une femme de 65 ans recevant l'anastrozole. Toutes les glandes parathyroïdes ont été jugées normales et l'hypercalcémie ainsi que les taux élevés de PTH se sont résolus dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement par l'anastrozole. Les taux de calcium et de PTH se sont de nouveau élevés dans les six semaines suivant la reprise du traitement par l'anastrozole.

Des cas de paresthésie (douleur, engourdissement et picotement de la peau) et de dysgueusie (perte et altération du goût) ont été associés à l'administration d'anastrozole.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'anastrozole inhibe *in vitro* les réactions catalysées par les isoenzymes 1A2, 2C8/9 et 3A4 du cytochrome P450; les valeurs de Ki sont approximativement 30 fois supérieures aux valeurs moyennes de la C_{max} plasmatique à l'équilibre après une dose quotidienne de 1 mg.

L'anastrozole n'inhibe pas *in vitro* les réactions catalysées par les isoenzymes 2A6 et 2D6 du cytochrome P450. L'administration d'une dose unique de 30 mg ou de doses multiples de 10 mg d'anastrozole ne modifie ni la clairance de l'antipyrine ni la récupération urinaire de ses métabolites. D'après ces résultats *in vitro* et *in vivo*, il semble peu probable que l'administration d'anastrozole à 1 mg se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme des médicaments administrés en concomitance, catalysé par le cytochrome P450.

Les études cliniques sur les interactions de l'antipyrine, la cimétidine, le tamoxifène et la warfarine indiquent que l'administration concomitante d'anastrozole et d'autres médicaments risque peu d'entraîner des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450 qui soient d'importance clinique.

La base de données mondiale du fabricant du produit d'origine sur l'innocuité des produits évalués lors d'essais cliniques n'a révélé aucune indication d'interactions d'importance clinique chez les patientes ayant reçu l'anastrozole en concomitance avec d'autres médicaments d'ordonnance courants.

Les traitements qui contiennent de l'oestrogène ne doivent pas être administrés en concomitance avec l'anastrozole, puisqu'ils pourraient aller à l'encontre de l'objectif du traitement, qui est d'empêcher la production d'oestrogènes.

Interactions médicament-médicament

Warfarine

On a étudié la pharmacocinétique et l'activité anticoagulante de la warfarine (à 25 mg) administrée en concomitance avec l'anastrozole (à 1 mg/jour) chez des volontaires sains de sexe masculin. Durant toute la période d'administration de la warfarine et de prélèvement d'échantillons, les concentrations plasmatiques moyennes d'anastrozole chez ces hommes se situaient à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé qui recevaient la dose d'anastrozole recommandée aux fins cliniques. Dans l'ensemble, aucune donnée ne semble indiquer que l'anastrozole a une incidence clinique pertinente sur la pharmacocinétique ou sur l'activité anticoagulante de la warfarine.

Bisphosphonates

L'examen de la base de données mondiale du fabricant du produit d'origine sur l'innocuité des produits évalués lors d'essais cliniques n'a révélé aucune indication d'interaction d'importance clinique avec les bisphosphonates. Les résultats de l'étude SABRE ont montré que l'administration concomitante d'anastrozole et de risédronate, un bisphosphonate, était bien tolérée.

Tamoxifène

Les effets de l'anastrozole sur la pharmacocinétique du tamoxifène (à 20 mg/jour) ont été évalués chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui recevaient déjà du tamoxifène en traitement adjuvant. On n'a observé aucune différence significative entre l'anastrozole et le placebo, en ce qui a trait aux effets sur le taux sanguin de tamoxifène ($p = 0,919$).

L'administration concomitante de tamoxifène et d'anastrozole n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de tamoxifène et de N-desméthyltamoxifène; toutefois, elle a réduit les concentrations plasmatiques d'anastrozole de 27 % par rapport à l'administration d'anastrozole seul. Les données sur le traitement d'association par l'anastrozole et le tamoxifène ont révélé que l'anastrozole n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sanguines de tamoxifène; l'inhibition de la production d'estradiol concorde avec celle que l'on observe chez les patientes traitées par l'anastrozole seul.

Les résultats de l'étude ATAC (suivi médian de 33 mois) semblent indiquer que le tamoxifène ne devrait pas être administré en concomitance avec l'anastrozole. L'association ne s'est pas révélée supérieure à l'anastrozole ou au tamoxifène en monothérapie sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité. On a donc mis fin au volet association de l'étude ATAC.

Tableau 8 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Anastrozole	Source	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Tamoxifène	EC	La concentration de tamoxifène et du métabolite N-desméthyltamoxifène n'a pas été modifiée. La concentration d'anastrozole a diminué.	L'étude ATAC montre que l'association anastrozole-tamoxifène n'est pas supérieure au tamoxifène sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interaction avec des aliments particuliers.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a établi aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales. Les traitements à base de plantes médicinales contenant des œstrogènes ne doivent pas être administrés avec l'anastrozole, puisqu'ils peuvent aller à l'encontre de l'objectif du traitement, qui est d'empêcher la production d'œstrogènes.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

L'anastrozole n'a pas semblé influer sur les résultats des épreuves de laboratoire courantes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Âge : Les patientes doivent être ménopausées.

Posologie recommandée et ajustement posologique

APO-ANASTROZOLE (anastrozole) doit être administré par voie orale à raison de 1 mg une fois par jour.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, on recommande actuellement que le médicament soit administré pendant 5 ans.

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique : Bien que la clairance orale apparente de l'anastrozole ait été réduite chez les sujets cirrhotiques en raison d'une consommation abusive d'alcool, les concentrations plasmatiques d'anastrozole sont demeurées à l'intérieur de l'éventail de concentrations observées dans tous les essais cliniques, chez les sujets sans hépatopathie. Par conséquent, il n'est pas recommandé de modifier la dose dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, bien qu'on recommande de surveiller les patientes pour déceler les effets secondaires. L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Il faut soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes avant d'administrer l'anastrozole.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave devraient être soupesés avant d'administrer l'anastrozole.

Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise aussitôt que possible, pourvu qu'il reste au moins 12 heures avant l'heure de la prochaine dose. Il ne faut pas prendre la dose manquée s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

Administration

Les patientes doivent avaler APO-ANASTROZOLE avec un liquide.

Les patientes doivent essayer de toujours prendre APO-ANASTROZOLE au même moment de la journée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région

On dispose de peu de données sur le surdosage accidentel. Dans les études animales, on a observé une toxicité aiguë à une dose supérieure à 45 mg/kg (équivalant à 2,7 g). Les essais cliniques ont été effectués avec différentes doses d'anastrozole allant jusqu'à 60 mg, administrées en doses uniques à des volontaires sains de sexe masculin et à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Ces doses ont été bien tolérées. On n'a pas déterminé la dose unique d'anastrozole pouvant causer des symptômes menaçant le pronostic vital.

Il n'existe aucun antidote spécifique à l'anastrozole, et le traitement du surdosage doit être symptomatique. Lors de la prise en charge du surdosage, il faut tenir compte de la possibilité que le sujet ait consommé plusieurs médicaments. On peut induire des vomissements si la patiente est consciente. La dialyse pourrait être utile, car l'anastrozole ne se lie pas fortement aux protéines. Un traitement d'appoint général, incluant une surveillance fréquente des signes vitaux et une observation attentive de la patiente, est indiqué. Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

De nombreux cancers du sein sont dotés de récepteurs œstrogéniques, et la croissance de ces tumeurs peut être stimulée par les œstrogènes. Chez les femmes ménopausées, la principale source d'œstrogènes circulants (principalement l'estrone) est la conversion, par l'aromatase, de l'androstènedione surrénalienne en estrone dans les tissus périphériques, tels que les tissus adipeux, suivie de la conversion de l'estrone en estradiol. De nombreuses tumeurs mammaires présentent également l'aromatase; l'importance des œstrogènes d'origine tumorale demeure incertaine.

Le traitement du cancer du sein vise entre autres à réduire les concentrations d'œstrogènes au moyen de l'ovariectomie préménopausique et du recours aux antiœstrogènes et aux progestatifs, tant avant qu'après la ménopause. Ces interventions ont permis de réduire la masse tumorale ou d'en retarder la croissance chez certaines femmes.

L'anastrozole est un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien puissant et sélectif. Il abaisse notamment les concentrations sériques d'estradiol, sans effet décelable sur la production surrénalienne de corticostéroïdes ou d'aldostérone.

Pharmacodynamie

L'inhibition de l'activité de l'aromatase provient surtout de l'anastrozole, la substance mère.

La relation dose-réponse, mesurée au moyen de l'inhibition de la production d'estradiol sérique, a été étudiée chez les femmes ménopausées. Des doses quotidiennes de 1 mg d'anastrozole durant 14 jours ont entraîné l'inhibition de la production d'estradiol dans une proportion de plus de 80 %. L'inhibition de la production d'estradiol sérique a été maintenue jusqu'à 6 jours après arrêt de l'administration quotidienne d'anastrozole à 1 mg.

Dans une étude menée auprès de 14 femmes ménopausées atteintes de tumeurs mammaires localement avancées (stade T3 ou T4), non inflammatoires et porteuses de récepteurs œstrogéniques positifs, l'anastrozole a entraîné une baisse importante des taux intratumoraux d'œstrogènes. Après l'administration d'anastrozole comme traitement primaire par voie générale durant 15 semaines (avant toute intervention chirurgicale locale et/ou radiothérapie), les taux intratumoraux d'estradiol (E2), d'estrone (E1) et de sulfate d'estrone (E1S), avaient diminué, pour atteindre, respectivement des valeurs moyennes de, 11,1 %, de 16,7 % et de 26,6 % par rapport aux taux de départ. Chez 3 patientes, les taux intratumoraux de ces trois substances étaient devenus inférieurs au seuil de détection.

On a confirmé la sélectivité de l'anastrozole pour l'aromatase, plutôt que pour d'autres enzymes du cytochrome P450 régissant la synthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes surrénaux. De plus, l'épreuve de stimulation des surrénales par l'ACTH chez des sujets traités par des doses d'anastrozole allant jusqu'à 10 mg produisait la réaction normale prévue quant à la sécrétion de cortisol et d'aldostérone. Les patientes traitées par l'anastrozole ne requièrent donc pas de thérapie substitutive à base de glucocorticoïdes ou de minéralocorticoïdes.

L'anastrozole n'exerce pas d'activité progestative, androgénique ou œstrogénique directe et n'intervient pas dans la sécrétion de la thyréostimuline (TSH).

Compte tenu des propriétés pharmacologiques de l'anastrozole, les patientes dont la tumeur est porteuse de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone constituent la population la plus susceptible de répondre au traitement.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de l'anastrozole est rapide, le pic plasmatique étant généralement atteint dans les 2 heures suivant l'administration à jeun. Des études sur le médicament radiomarqué ont démontré que l'anastrozole administré par voie orale était bien absorbé dans la grande circulation. La nourriture ralentit l'absorption de l'anastrozole, mais ne réduit pas la quantité globale d'anastrozole absorbé.

Distribution : Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole sont linéaires dans la gamme posologique de 1 à 20 mg et ne sont pas modifiées lorsque les doses sont répétées. En accord avec la demi-vie d'élimination plasmatique de 50 heures, les concentrations

plasmatiques de l'anastrozole se rapprochent de l'état d'équilibre après 7 jours de prise unique quotidienne et elles sont environ 3 à 4 fois supérieures à celles qui ont été observées après une dose unique d'anastrozole. L'anastrozole se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 40 %, indépendamment de la concentration, si celle-ci se situe à l'intérieur d'un éventail qui comprend les concentrations thérapeutiques.

Métabolisme : Le métabolisme de l'anastrozole se produit par N-désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaaison. Trois métabolites de l'anastrozole (le dérivé triazolé, un glucuroconjugué de l'hydroxy-anastrozole et un glucuroconjugué de l'anastrozole lui-même) ont été décelés dans l'urine ou le plasma chez l'humain. Plusieurs métabolites secondaires (moins de 5 % de la dose radioactive) excrétés dans l'urine n'ont pas été identifiés. Le dérivé triazolé, principal métabolite circulant de l'anastrozole, est dénué d'activité pharmacologique.

Élimination : Les études menées avec l'anastrozole radiomarqué auprès de femmes ménopausées ont révélé que l'élimination du médicament s'effectue surtout par biotransformation (environ 85 %) et, dans une moindre mesure (environ 11 %), par excréition rénale de l'anastrozole inchangé. L'anastrozole est éliminé lentement et sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 50 heures chez les femmes ménopausées.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées : Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et des volontaires ménopausées. Le profil pharmacocinétique était semblable dans les deux groupes et n'était pas influencé par l'âge.

Race : Au Japon, on a étudié les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'anastrozole chez des femmes ménopausées en bonne santé. Après l'administration pendant 16 jours à raison de 1 mg/jour, ces propriétés étaient comparables chez les volontaires japonaises et celles de race blanche; rien ne portait à croire que l'emploi de l'anastrozole dans le traitement du cancer du sein puisse occasionner des différences significatives sur le plan clinique entre les patientes japonaises et celles de race blanche quant à la réponse thérapeutique.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'anastrozole a été étudiée chez des sujets atteints de cirrhose hépatique stable imputable à la consommation excessive d'alcool. La clairance orale apparente de l'anastrozole était d'environ 30 % inférieure chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique par rapport aux sujets témoins dont le bilan hépatique était normal. Toutefois, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les sujets cirrhotiques se situaient à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées chez les sujets normaux pour tous les essais cliniques. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Il faut soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes avant d'administrer l'anastrozole.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'anastrozole a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale de l'anastrozole diminuait proportionnellement à la clairance de la créatinine et était d'environ 50 % inférieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m² ou à 0,5 ml/s/1,73 m²) par rapport aux sujets témoins. La clairance rénale ne constituant pas une voie d'élimination importante, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. En présence d'insuffisance rénale grave, il

faut néanmoins soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave avant d'administrer l'anastrozole.

CONSERVATION ET STABILITÉ

APO-ANASTROZOLE doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune directive particulière pour la manipulation n'est nécessaire.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-ANASTROZOLE en comprimés à 1 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, biconvexe, gravé de l'inscription « APO » d'un côté et « AN » au-dessus du chiffre « 1 » de l'autre, contient 1 mg d'anastrozole. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

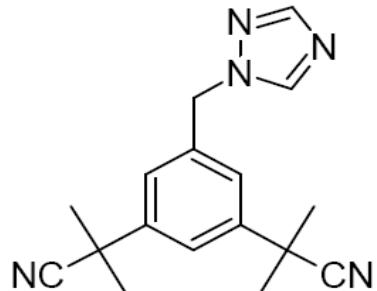
En plus de l'ingrédient actif, l'anastrozole, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Anastrozole
Nom chimique :	IUPAC : 2,2'-[5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylméthyl)benzène-1,3-diyl]bis(2-méthylpropanenitrile) USP : 1,3-benzènediacétonitrile, α , α , α' , α' -tétraméthyl-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylméthyl) Autre : α , α , α' , α' -tétraméthyl-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-benzènediacétonitrile
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{17}H_{19}N_5$; 293,37 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre de couleur blanche à blanc cassé.
Solubilité :	Extrêmement soluble dans le méthanol, l'acétone, l'éthanol et le tétrahydrofurane et très soluble dans l'acétonitrile. L'anastrozole est modérément soluble dans l'eau (0,53 mg/ml à 25 °C).

Profil de solubilité de l'anastrozole à 37 °C :

Solvant	pH final	Solubilité (mg/ml)
HCl 0,1 N; pH 1,2	1,3	0,9
Tampon phosphate 0,05 M (pH 2,5)	2,7	0,8
Tampon phosphate 0,05 M (pH 4,5)	5,1	0,8
Tampon phosphate 0,05 M (pH 6,8)	6,9	0,7
Tampon phosphate 0,05 M (pH 7,5)	7,6	0,8

pKa :	1,4
pH :	9,2 (solution aqueuse 0,12 % p/v à 37 °C)
Point de fusion :	81-82 °C
Coefficient de partage :	Log P = 1,58 (octanol/eau)

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Une étude comparative croisée, randomisée et à double insu portant sur la biodisponibilité de l'anastrozole a été menée auprès de femmes ménopausées à jeun et en bonne santé auxquelles on a administré une dose unique du médicament. La biodisponibilité de l'anastrozole a été mesurée et comparée après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 1 mg) d'Arimidex® (anastrozole, AstraZeneca Canada inc.) ou d'Apo-Anastrozole (anastrozole, Apotex inc.) à 13 volontaires. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Anastrozole (Dose unique de 1 mg : 1 comprimé à 1 mg) D'après les données mesurées / sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Apo-Anastrozole*	Arimidex®†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _{0-72h} (ng•h/ml)	696,708 720,809 (24,6 %)	714,161 725,245 (18,0 %)	98,1	89,49 – 107,47 %
ASC _t (ng•h/ml)	1130,858 1195,935 (33,8 %)	1202,934 1235,682 (25,1 %)	95,0	83,90 – 107,59 %
C _{max} (ng/ml)	21,018 21,634 (24,6 %)	20,736 21,035 (17,2 %)	101,7	94,92 – 108,87 %
T _{max} § (h)	1,333 (0,750 – 4,000)	2,000 (1,000 – 4,000)		
T _{1/2} € (h)	52,442 (33,6 %)	54,916 (33,5 %)		

§ Exprimé sous forme de médianes (intervalles) seulement.
 € Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.
 * Apo-Anastrozole est fabriqué par Apotex inc., Canada.
 † Arimidex®, fabriqué par AstraZeneca Canada inc., a été acheté au Canada.

Traitements adjuvants du cancer du sein chez les femmes ménopausées

Données démographiques et plan de l'étude

L'étude ATAC (*ARIMIDEX, Tamoxifen Alone or in Combination*), une étude multicentrique de phase III, randomisée et à double insu, a comparé l'anastrozole seul au tamoxifène seul et à l'association de ces deux médicaments comme traitement adjuvant du cancer du sein auprès de 9 366 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable. Les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir l'anastrozole (1 mg/jour), du tamoxifène (20 mg/jour) ou une association des 2 médicaments, pendant 5 ans ou jusqu'à ce que la maladie récidive. Toutefois, lors de l'analyse primaire (après un suivi médian de 33 mois), l'association d'anastrozole et de tamoxifène ne s'est pas révélée supérieure au tamoxifène seul, sur le plan de l'efficacité; ce volet de l'étude a donc été éliminé. Il ne restait plus que 6 241 patientes réparties au hasard dans les groupes anastrozole ou tamoxifène en monothérapie, lesquelles seront suivies pendant 10 ans à partir de la randomisation.

Les principaux critères d'évaluation étaient la survie sans maladie et l'innocuité. La survie sans maladie était définie comme le délai avant le premier des événements suivants : récidive locorégionale (les nouveaux cancers du sein primitifs ipsilatéraux), récidive à distance, nouvelle tumeur primitive controlatérale et décès de toute cause. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie sans maladie à distance (délai avant le premier des événements suivants : récidive à distance ou décès de toute cause), la fréquence de nouveau cancer du sein primitif controlatéral et la survie globale. La première analyse intérimaire de la survie sans maladie, qui devait être effectuée après 352 événements par groupe de traitement, a eu lieu après un suivi médian de 33 mois; l'analyse intérimaire principale de la survie, qui devait être effectuée après un total de 352 événements par groupe de traitement, a eu lieu après un suivi médian de 68 mois.

Les caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de départ étaient semblables entre les deux groupes de traitement et sont présentées au tableau 10.

Tableau 10 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales de l'étude ATAC

Caractéristiques démographiques	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)
Âge moyen (années)	64,1	64,1
Tranche d'âge (années)	38,1 – 92,8	32,8 – 94,9
< 45 ans	0,7	0,4
45 – 60 ans	34,6	35,1
> 60 ans < 70 ans	38,0	37,1
> 70 ans	26,7	27,4
Poids moyen (kg)	70,8	71,1
Statut des récepteurs (%)		
Positif ¹	83,8	83,4
Négatif ²	7,5	8,0
Autre ³	8,8	8,6
Autre traitement avant la randomisation (%)		
Mastectomie	47,8	47,3
Chirurgie conservatrice du sein	52,2	52,7
Chirurgie axillaire	95,5	95,7

Caractéristiques démographiques	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)
Radiothérapie	63,4	62,5
Chimiothérapie	22,3	20,8
Tamoxifène en traitement néoadjuvant	1,6	1,6
Taille de la tumeur primitive (%)		
T1 (\leq 2 cm)	63,9	62,9
T2 ($>$ 2 cm et \leq 5 cm)	32,5	34,2
T3 ($>$ 5 cm)	2,7	2,2
Statut ganglionnaire (%)		
Ganglions positifs	34,9	33,6
1-3 (nombre de ganglions)	24,5	24,5
4-9	7,5	6,4
$>$ 9	2,9	2,7
Grade tumoral (%)		
Bien différencié	20,8	20,5
Moyennement différencié	46,8	47,8
Peu différencié / non différencié	23,6	23,3
Non évalué / non noté	8,7	8,4

¹ Comprend les patientes dont la tumeur était à récepteurs œstrogéniques (RE) positifs ou à récepteurs de la progestérone (RP) positifs ou les deux.

² Comprend les patientes dont la tumeur était à RE négatifs et à RP négatifs.

³ Comprend les patientes dont le statut quant aux RE et aux RP est inconnu.

⁴ Parmi les patientes ayant subi une chirurgie conservatrice du sein, une radiothérapie avait été administrée à 95,0 % des patientes recevant l'anastrozole et à 94,1 % des patientes recevant le tamoxifène.

n = nombre de patientes randomisées au traitement.

Résultats de l'étude

Les patientes qui participent à l'essai ATAC ont maintenant été traitées pendant une période médiane de 60 mois (5 ans) et suivies pendant une période médiane de 100 mois. La première analyse primaire a été effectuée après un suivi médian de 33 mois; les analyses les plus récentes ont été effectuées après un suivi médian de 68 mois et de 100 mois.

L'évaluation de la survie sans maladie a révélé que l'anastrozole était supérieur au tamoxifène dans la population selon l'intention de traiter. L'anastrozole a produit une réduction significative sur le plan statistique de 17 % du risque de récidive ou de décès de toute cause ($p = 0,01$) lors de l'analyse primaire à un suivi médian de 33 mois, et de 13 % à un suivi médian de 68 mois ($p = 0,01$). À un suivi médian de 100 mois, la supériorité statistique de l'anastrozole s'est maintenue, celui-ci ayant réduit de 10 % le risque de récidive ou de décès de toute cause ($p = 0,0252$). Dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (qui représentait environ 84 % des patientes), on a mesuré une baisse significative du risque de récidive ou de décès de toute cause de 22 % ($p = 0,006$) lors de l'analyse primaire, de 17 % ($p = 0,005$) lors de l'analyse à 68 mois et de 15 % ($p = 0,0027$) lors de l'analyse à 100 mois. Ces résultats démontrent que l'efficacité de l'anastrozole persiste après la fin du traitement, aussi bien dans la population en ITT que dans la population à récepteurs hormonaux positifs. La différence absolue de survie sans maladie a continué d'augmenter, passant de 2,4 % après 68 mois à 2,8 % après 100 mois dans la population en ITT et de 2,5 % après 68 mois à 4,1 % après 100 mois dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs.

Les figures 2 et 3 présentent les probabilités de survie sans maladie (telle que définie dans le protocole) selon la courbe de Kaplan-Meier, pour la population en ITT et pour le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récidive dans la population en intention de traiter (ITT).

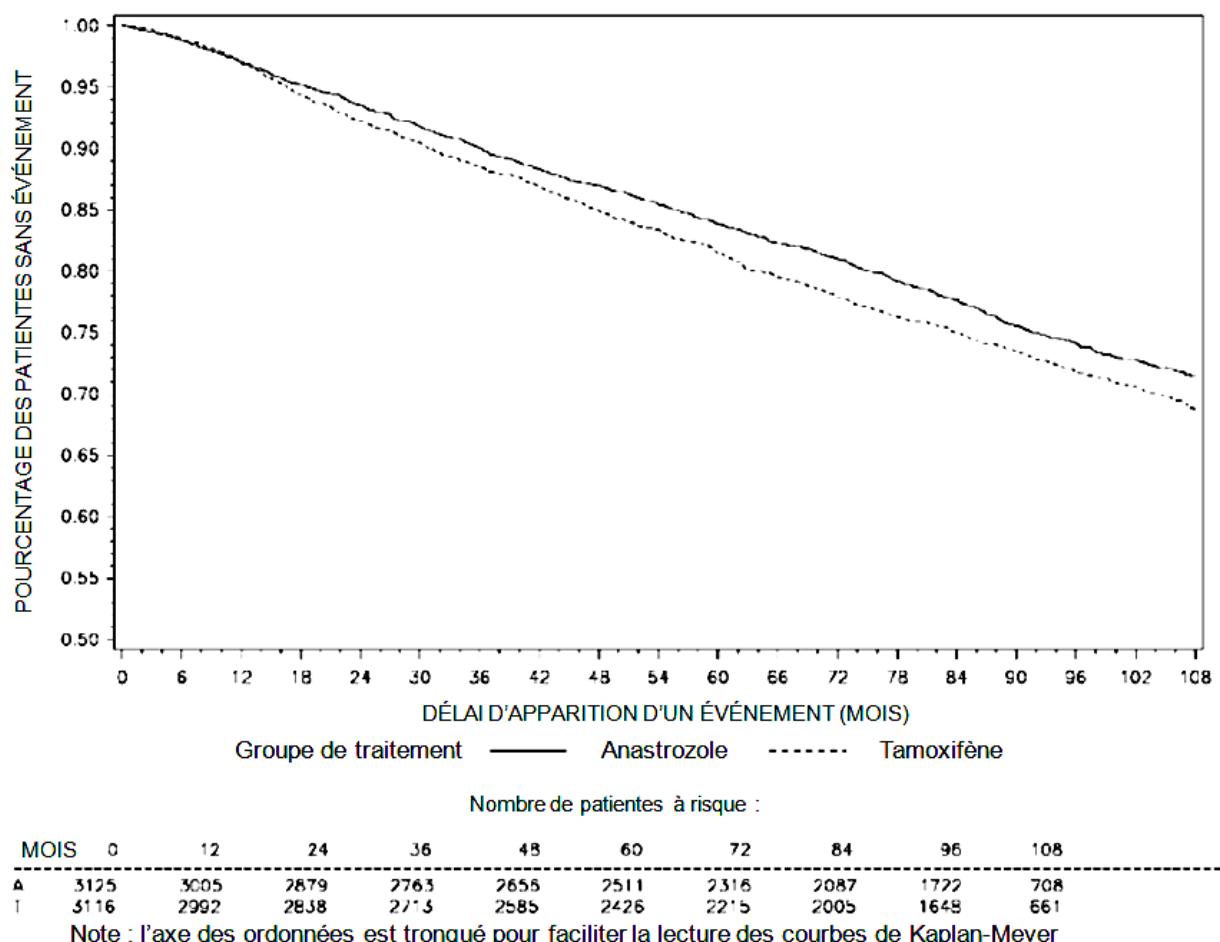
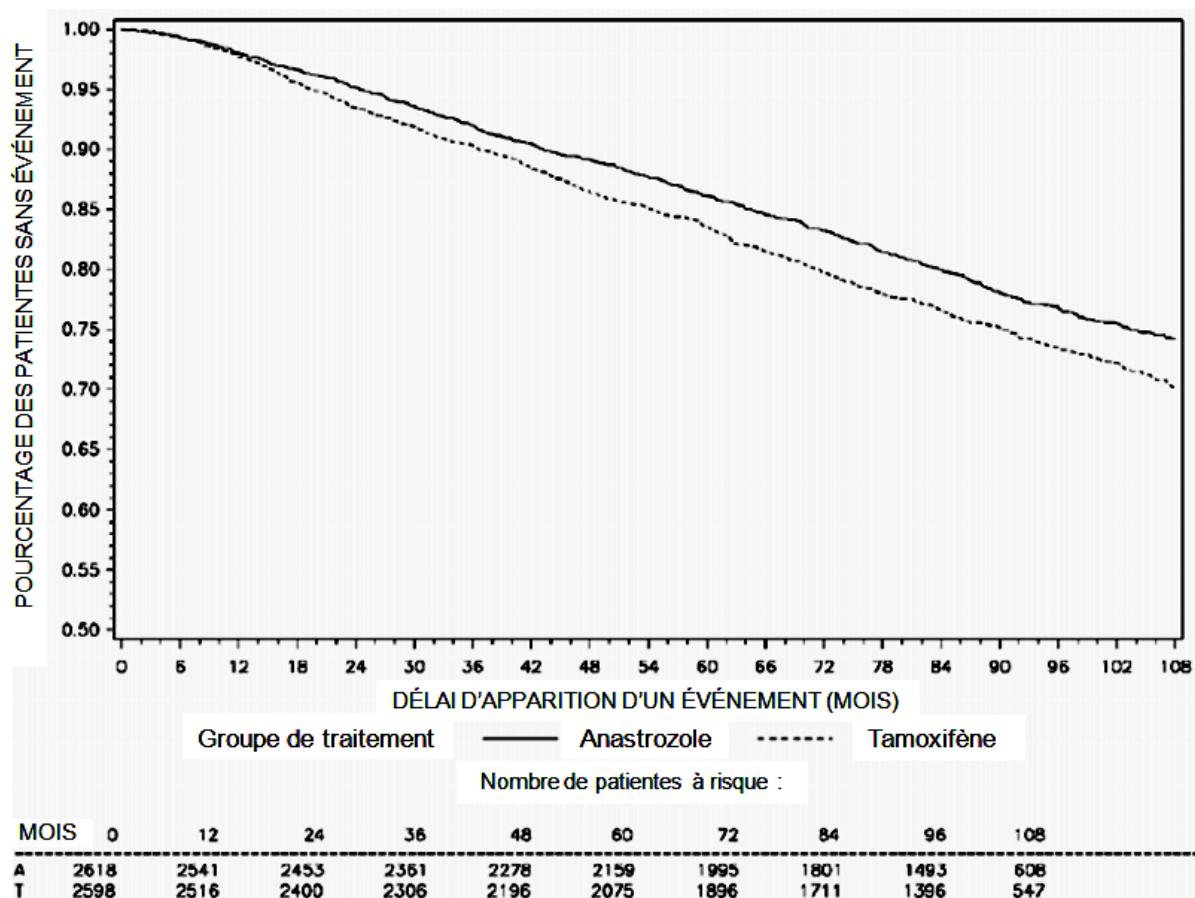


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récidive chez les patientes dont la tumeur était à récepteurs hormonaux positifs.



L'analyse effectuée au cours du suivi, après la fin du traitement, a continué de démontrer un avantage significatif de l'anastrozole sur le tamoxifène pour ce qui est du délai avant la récidive, aussi bien dans la population en ITT (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,81; IC à 95 % : 0,73 à 0,91; $p = 0,0004$) que dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,67 à 0,87; $p = 0,0001$) ainsi que du délai avant la récidive à distance, à la fois dans la population en ITT (RRI : 0,86; IC à 95 % : 0,75 à 0,98; $p = 0,022$) et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,84; IC à 95 % : 0,72 à 0,97; $p = 0,022$). De plus, l'anastrozole s'est révélé significativement supérieur au tamoxifène pour ce qui est de réduire le risque de cancer du sein controlatéral invasif, aussi bien dans la population en ITT (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,49 à 0,94; $p = 0,02$) que dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,42 à 0,85; $p = 0,004$).

L'anastrozole à 1 mg n'était pas supérieur au tamoxifène à 20 mg sur le plan de la survie lors de l'analyse primaire effectuée après 68 mois. La survie globale était comparable dans les deux groupes de traitement, soit dans la population en ITT (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,85 à 1,12; $p = 0,71$) et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,83 à 1,14; $p = 0,73$). Après un suivi médian de 100 mois de suivi, la survie globale était toujours

comparable dans les deux groupes de traitement, soit dans la population en ITT (RRI : 1,00; IC à 95 % : 0,89 à 1,12; $p = 0,99$) et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,86 à 1,11; $p = 0,68$).

Dans l'ensemble, un nombre comparable de décès se sont produits dans le groupe traité par le tamoxifène et dans celui traité par l'anastrozole; toutefois, on signalait moins de décès après récidive de cancer du sein dans le groupe recevant l'anastrozole que dans celui recevant le tamoxifène (RRI : 0,91; A = 11,2 %, T = 12,3 %). On signalait plus de décès attribuables à des causes autres que le cancer du sein chez les patientes recevant l'anastrozole, mais le nombre de décès attribuables au cancer du sein était moindre chez ces dernières. La différence du nombre de décès non attribuables au cancer du sein avant récidive dans la population en ITT, entre les deux groupes était faible (différence absolue de 1,1 %; A = 8,9 %, T = 7,8 %). La différence la plus marquée s'observe dans le nombre de décès attribuables à des cancers secondaires (A = 2,8 %, T = 2,1 %), en particulier le cancer du poumon et le cancer colorectal, par rapport au tamoxifène.

La fréquence des cancers de l'ovaire et de l'endomètre, ainsi que des mélanomes, était plus faible dans le groupe traité par l'anastrozole que dans celui traité par le tamoxifène (voir le tableau 11).

Tableau 11 Fréquence de nouveau cancer primitif avant la récidive dans chacun des groupes de traitement (pendant ou après le traitement)

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART (traduction)	Nombre (%) de patientes			
	Analyse mise à jour en 2007 (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)		
Peau – autre que mélanome ^{a,b}	94 (3,0)	100	(3,2)	
Cancer du sein controlatéral ^c	62 (2,0)	87	(2,8)	
Colorectal	56 (1,8)	36	(1,2)	
Poumon	42 (1,4)	24	(0,8)	
Ovaire	12 (0,4)	26	(0,8)	
Tête et cou	12 (0,4)	5	(0,2)	
Rein	11 (0,4)	6	(0,2)	
Lymphome (non hodgkinien)	10 (0,3)	8	(0,3)	
Estomac ^d	10 (0,3)	6	(0,2)	
Mélanome	8 (0,3)	18	(0,6)	
Leucémie	7 (0,2)	9	(0,3)	
Vessie	6 (0,2)	9	(0,3)	
Cerveau	4 (0,1)	6	(0,2)	
Endomètre ^a	4 (0,1)	23	(0,7)	
Col ^a	2 (0,1)	5	(0,2)	
Pancréas	2 (0,1)	6	(0,2)	
Autres	34 (1,1)	21	(0,7)	
TOTAL	351 (11,4)	365	(11,8)	

^a En plus des nouveaux cas de cancers primitifs répertoriés ci-dessus, les nouveaux cas de cancers primitifs suivants ont été signalés comme MI graves : 4 cas de cancer de la peau et 1 cas de cancer de l'endomètre dans le groupe traité par l'anastrozole à 1 mg, et 8 cas de cancer de la peau, 1 cas de cancer du col de l'utérus et 1 cas de cancer de l'endomètre dans le groupe traité par le tamoxifène à 20 mg.

^b Le total comprend 2 patientes traitées par l'anastrozole à 1 mg et 1 patiente traitée par le tamoxifène à 20 mg ayant présenté un nouveau cancer primitif de la peau inscrit comme « cancer de la peau (non hodgkinien) ».

^c Exclut tout nouveau cancer primitif du sein (controlatéral) survenu après une récidive.

^d Le total comprend 2 patientes traitées par l'anastrozole à 1 mg ayant présenté un nouveau cancer primitif de l'estomac inscrit comme « cancer de l'estomac ».

COSTART *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.*
n Nombre de patientes traitées.

Les décès (pendant et après le traitement à l'étude) attribuables à des événements cardiovasculaires ischémiques (A = 1,3 %, T = 1,2 %) ou à d'autres événements cardiovasculaires (A = 0,9 %, T = 0,9 %) se sont produits à une fréquence semblable dans les deux groupes de traitement.

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation dans la population selon l'intention de traiter et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs obtenus lors de l'analyse primaire à la fin du traitement de 5 ans et après 100 mois sont résumés au tableau 12. Le tableau 13 présente la fréquence de chaque événement dans la population selon l'intention de traiter et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs lors de l'analyse effectuée à 100 mois.

Table 12 Résumé des critères d'évaluation de l'étude ATAC

Tableau 12 Résumé des critères d'évaluation de l'étude ATAC

	Analyse à 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)				Analyse à 68 mois (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)				Analyse à 100 mois (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)			
	Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	Anas- trozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 2598)
Survie sans maladie (nombre d'événements)	318	379	217	272	575	651	424	497	817	887	619	702
RRI (IC à 95 % bilatéral)	0,83 (0,71 - 0,96)		0,78 (0,65 - 0,93)		0,87 (0,78 - 0,97)		0,83 (0,73 - 0,94)		0,90 (0,82 - 0,99)		0,85 (0,76 - 0,94)	
<i>p</i>	0,01		0,005		0,01		0,005		0,0252		0,0027	
Délai avant la récidive (nombre d'événements)	240	298	153	204	402	498	282	370	538	645	391	494
RRI (IC à 95 % bilatéral)	0,80 (0,67 - 0,94)		0,73 (0,59 - 0,90)		0,79 (0,70 - 0,90)		0,74 (0,64 - 0,87)		0,81 (0,73 - 0,91)		0,76 (0,67 - 0,87)	
<i>p</i>	0,009		0,004		0,0005		0,0002		0,0004		0,0001	
Survie sans maladie (nombre d'événements)	267	299	185	212	500	530	370	394	ND	ND	ND	ND
RRI (IC à 95 % bilatéral)	0,89 (0,74 - 1,07)		0,86 (0,69 - 1,08)		0,94 (0,83 - 1,06)		0,93 (0,80 - 1,07)		ND		ND	
<i>p</i>	0,2		0,1		0,3		0,3		ND		ND	
Cancer du sein primitif controlatéral (nombre d'événements)	14	33	11	30	35	59	26	54	61	87	50	80
RI (IC à 95 % bilatéral)	0,42 (0,22 - 0,79)		0,36 (0,18 - 0,72)		0,59 (0,39 - 0,89)		0,47 (0,30 - 0,76)		0,68 (0,49 - 0,94)		0,60 (0,42 - 0,85)	
<i>p</i>	0,007		0,004		0,01		0,002		0,02		0,004	
Survie globale (nombre d'événements)	202	203	131	136	411	420	296	301	629	624	472	477
RRI (IC à 95 % bilatéral)	Non calculé (nombre d'événements insuffisant à la date limite pour effectuer une analyse)				0,97 (0,85 - 1,12)		0,97 (0,83 - 1,14)		1,00 (0,89 - 1,12)		0,97 (0,86 - 1,11)	
<i>p</i>					0,7		0,7		0,99		0,68	
Délai avant la	Non analysé à 33 mois				324	375	226	265	424	487	305	357

Table 12 Résumé des critères d'évaluation de l'étude ATAC

	Analyse à 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)				Analyse à 68 mois (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)				Analyse à 100 mois (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)			
	Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	Anas- trozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxi- fène à 20 mg (n = 2598)
récidive à distance (nombre d'événements)												
RRI (IC à 95 % bilatéral)					0,86 (0,74 - 0,99)		0,84 (0,74 - 0,99)		0,86 (0,75 - 0,98)		0,84 (0,72 - 0,97)	
<i>p</i>					0,0427		0,0559		0,022		0,022	

n = nombre de patientes randomisées au traitement.

ND = non disponible

Tableau 13 Total des récidives et des décès (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007; suivi médian de 100 mois)

	Nombre (%) de patientes			
	Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n = 2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)
Récidives locorégionales^{a, b}	155 (5,0)	184 (5,9)	102 (3,9)	130 (5,0)
Paroi thoracique	56 (1,8)	66 (2,1)	37 (1,4)	47 (1,8)
Cancer du sein ipsilatéral ^c	56 (1,8)	73 (2,3)	38 (1,5)	56 (2,2)
Ganglions axillaires	27 (0,9)	39 (1,3)	20 (0,8)	28 (1,1)
Autres ganglions régionaux ^d	31 (1,0)	43 (1,4)	16 (0,6)	28 (1,1)
Récidives controlatérales^c	61 (2,0)	87 (2,8)	50 (1,9)	80 (3,1)
Invasive	42 (1,3)	68 (2,2)	36 (1,4)	63 (2,4)
Carcinome canalaire <i>in situ</i>	15 (0,5)	9 (0,3)	10 (0,4)	8 (0,3)
Inconnues	4 (0,1)	10 (0,3)	4 (0,2)	9 (0,3)
Récidives à distance^a	333 (10,7)	389 (12,5)	250 (9,5)	294 (11,3)
Os/tissus mous	213 (6,8)	226 (7,3)	170 (6,5)	182 (7,0)
Os	208 (6,7)	223 (7,2)	166 (6,3)	180 (6,9)
Tissus mous	8 (0,3)	8 (0,3)	6 (0,2)	6 (0,2)
Viscérales	239 (7,6)	290 (9,3)	165 (6,3)	215 (8,3)
Pulmonaires	110 (3,5)	140 (4,5)	78 (3,0)	95 (3,7)
Hépatiques	82 (2,6)	144 (4,6)	61 (2,3)	113 (4,3)
Autres	74 (2,4)	81 (2,6)	49 (1,9)	63 (2,4)
Décès de toute cause	629 (20,1)	624 (20,0)	472 (18,0)	477 (18,4)
Décès suivant une récidive	350 (11,2)	382 (12,3)	245 (9,4)	269 (10,4)
Décès sans récidive	279 (8,9)	242 (7,8)	227 (8,7)	208 (8,0)

^a Une patiente peut figurer dans plus d'une catégorie.

^b Les patientes ayant présenté une récidive à distance ou un nouveau cancer du sein primitif (controlatéral) le même jour que la récidive locorégionale sont incluses dans ce tableau, mais ont été comptées soit dans les récidives à distance, soit dans les nouveaux cancers du sein primitifs (controlatéraux) dans le résumé sur la survie sans maladie (définition précisée dans le protocole).

^c Inclut le carcinome canalaire *in situ* ou les nouveaux cancers primitifs ipsilatéraux.

^d Inclut les cancers mammaires sus-claviculaires et internes.

^e Tout nouveau cancer du sein primitif survenu après une récidive locorégionale ou à distance a été exclu de cette variable.

n = Nombre de patientes randomisées au traitement.

Traitements adjuvants du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation de la densité osseuse

Dans l'étude SABRE, une étude de phase III/IV, 234 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez qui un traitement par l'anastrozole était prévu ont été stratifiées en fonction de leur niveau de risque de fracture, c'est-à-dire risque faible (score T $\geq -1,0$ à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité), risque modéré (score T $< -1,0$ à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, à condition que le score T soit ≥ -2 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité) ou risque élevé (score T $< -2,0$ à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la

hanche, ou antécédents personnels de fracture par fragilité). Toutes les patientes ont reçu de la vitamine D et du calcium. Les patientes du groupe à risque faible ont reçu l'anastrozole seul, celles du groupe à risque modéré ont reçu l'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) ou l'anastrozole et un placebo, et celles du groupe à risque élevé ont reçu l'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate). Le principal paramètre d'évaluation de l'étude SABRE était la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (L1-L4) après 12 mois de traitement. Les paramètres secondaires étaient les variations de la DMO de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois, ainsi que la variation de la DMO de la colonne lombaire après 24 mois.

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un risque élevé de fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole et le risédronate a été associé à une hausse statistiquement significative, par rapport aux valeurs initiales, de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois (variation estimée en pourcentage de 3,36 %; IC à 95 % : 2,05 à 4,69; $p < 0,0001$) et après 24 mois (variation estimée en pourcentage de 3,02 %; IC à 95 % : 1,40 à 4,67; $p = 0,0006$).

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un risque modéré de fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole et le risédronate a été associé à une hausse statistiquement significative, par rapport aux valeurs initiales, de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois par rapport au traitement par l'anastrozole administré avec un placebo (variation estimée en pourcentage de 1,20 % par rapport à -1,22 %; rapport entre les traitements de 1,02; IC à 95 % : 1,01 à 1,04; $p < 0,0001$), et après 24 mois (variation estimée en pourcentage de 2,24 % par rapport à -1,76 %; rapport entre les traitements de 1,04; IC à 95 % : 1,02 à 1,06; $p < 0,0001$).

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un risque faible fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole en monothérapie n'a été associé à aucune variation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois (variation estimée en pourcentage de -0,62 %; IC à 95 % : -1,93 à 0,71; $p = 0,3511$). La variation de la DMO de la colonne lombaire après 24 mois était toutefois statistiquement significative (variation estimée en pourcentage de -2,07 %; IC à 95 % : -3,60 à -0,53; $p = 0,0109$).

Tableau 14 Analyse de la DMO de la colonne lombaire (g/cm²) après 12 et 24 mois, dans les groupes à risque élevé, modéré et faible (PAP)

Groupe à risque élevé : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales Anastrozole + risédronate					
N ^a	MG au départ (g/cm ²)	MG au moment de l'évaluation (g/cm ²)	variation estimée en pourcentage ^b (IC à 95 %)	Effet du temps ^c (IC à 95 %)	p
12 mois					
36	0,84	0,87	3,36 (2,05 à 4,69)	1,03 (1,02 à 1,05)	< 0,0001
24 mois					
33	0,83	0,86	3,02 (1,40 à 4,67)	1,03 (1,01 à 1,05)	0,0006
Groupe à risque modéré : comparaison entre les groupes de traitements randomisés					
N ^a	MG au	MG au	variation	MGMG ^d	Rapport entre
					p ^d

	départ (g/cm ²)	moment de l'évaluation (g/cm ²)	estimée en pourcentage ^{b,d} (IC à 95 %)	(g/cm ²)	les traitements ^e (IC à 95 %)	
12 mois						
Anastrozole + placebo	65	0,98	0,97 (-2,19 à -0,24)	-1,22 (-2,19 à -0,24)	0,99	
Anastrozole + risédronate	73	0,98	1,00 (0,22 à 2,19)	1,20 (0,22 à 2,19)	1,01	1,02 (1,01 à 1,04)
24 mois						
Anastrozole + placebo	54	0,96	0,95 (-3,25 à -0,25)	-1,76 (-3,25 à -0,25)	0,98	
Anastrozole + risédronate	60	0,98	1,00 (0,73 à 3,76)	2,24 (0,73 à 3,76)	1,02	1,04 (1,02 à 1,06)
Groupe à faible risque : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales Anastrozole en monothérapie						

N ^a	MG au départ (g/cm ²)	MG au moment de l'évaluation (g/cm ²)	variation estimée en pourcentage ^b (IC à 95 %)	Effet du temps ^c (IC à 95 %)	p
12 mois					
35	1,15	1,14	-0,62 (-1,93 à 0,71)	0,99 (0,98 à 1,01)	0,3511
24 mois					
26	1,15	1,12	-2,07 (-3,60 à -0,53)	0,98 (0,96 à 0,99)	0,0109

^a Patientes dont les mesures ont été prises au début de l'étude et à la visite prévue à 12 mois.

^b 100*((effet du temps)-1).

^c Rapport entre la valeur mesurée après le début du traitement et la valeur initiale.

^d Analyse de covariance.

^e Anastrozole+risédronate/anastrozole+placebo.

DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance; MGMC = moyenne géométrique selon la méthode des moindres carrés; MG = moyenne géométrique; PAP = population soumise à l'analyse primaire.

En résumé, les analyses principales effectuées après 12 et 24 mois ont montré que la santé des os (évaluée par les mesures de la densité minérale osseuse et les marqueurs de la formation et de la résorption osseuses) avait été adéquatement préservée grâce à la prise d'anastrozole en association avec un bisphosphonate (risédronate) chez les patientes qui présentaient déjà un risque modéré ou élevé de fracture par fragilité. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse des variables secondaires de l'efficacité, dont la variation de la DMO de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois, par rapport aux valeurs initiales (voir tableau 15). De plus, aucune variation de la DMO de la colonne lombaire n'a été observée dans le groupe à faible risque après 12 mois de traitement par l'anastrozole seul, conjointement avec la prise de vitamine D et de calcium, mais une différence a été observée après 24 mois de traitement. Aucun changement de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été observé après 12 et 24 mois dans le groupe à faible risque.

Cette étude démontre que, chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce pour qui un traitement par l'anastrozole est prévu, il faut prendre en charge la densité osseuse conformément aux lignes directrices en vigueur chez les femmes ménopausées présentant le même niveau de risque de fracture par fragilité.

Tableau 15 Analyse de la DMO (g/cm²) de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois, dans les groupes à risque élevé, modéré et faible (PAP)

Groupe à risque élevé : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales Anastrozole + risédronate					
N ^a	MG au départ (g/cm ²)	MG au moment de l'évaluation (g/cm ²)	Variation estimée en pourcentage ^b (IC à 95 %)	Effet du temps ^c (IC à 95 %)	p
12 mois					
37	0,79	0,81	1,53 (0,37 à 2,71)	1,02 (1,00 à 1,03)	0,0112
24 mois					
33	0,80	0,81	1,96 (0,49 à 3,44)	1,02 (1,00 à 1,03)	0,0104
Groupe à risque modéré : comparaison entre les groupes de traitements randomisés					
N ^a	MG au départ (g/cm ²)	MG au moment de l'évaluation (g/cm ²)	Variation estimée en pourcentage ^{b,d} (IC à 95 %)	MG mc ^d (g/cm ²)	Rapport entre les traitements ^e (IC à 95 %)
12 mois					
Anastrozole + placebo	65	0,87	0,87 -0,44 (-1,17 à 0,31)	1,00	
Anastrozole + risédronate	73	0,89	0,90 0,86 (0,12, 1,61)	1,01	1,01 (1,00 à 1,02)
24 mois					
Anastrozole + placebo	54	0,87	0,86 -1,12 (-2,14 à -0,10)	0,99	
Anastrozole + risédronate	60	0,90	0,92 1,81 (0,78 à 2,86)	1,02	1,03 (1,02 à 1,04)
Groupe à faible risque : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales Anastrozole en monothérapie					
N ^a	MG au départ (g/cm ²)	MG au moment de l'évaluation (g/cm ²)	Variation estimée en pourcentage ^b (IC à 95 %)	Effet du temps ^c (IC à 95 %)	p
12 mois					
35	1,00	1,01	-0,35 (-1,37 à 0,68)	1,00 (0,99 à 1,01)	0,4918
24 mois					
26	1,01	1,00	-0,44 (-2,10 à 1,26)	1,00 (0,98 à 1,01)	0,5988

^a Patientes dont les mesures ont été prises au début de l'étude et à la visite prévue à 12 mois.

^b 100*((effet du temps)-1).

^c Rapport entre la valeur mesurée après le début du traitement et la valeur initiale.

^d Analyse de covariance.

^e Anastrozole+risédronate / anastrozole+placebo.

DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance; MG mc = moyenne géométrique selon la méthode des moindres carrés; MG = moyenne géométrique; PAP = population soumise à l'analyse primaire.

Traitements adjuvants du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation du profil lipidique

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui ont participé à l'étude SABRE et qui ont reçu l'anastrozole seul (population soumise à l'analyse primaire), aucune variation statistiquement significative des taux de cholestérol liés aux lipoprotéines de faible densité (C-LDL) n'a été observée entre les valeurs initiales et celles mesurées après 12 mois (variation moyenne en pourcentage de -2,25 %; IC à 95 % : -7,64 à 3,13; $p = 0,2859$), mais une augmentation statistiquement significative du taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) a été notée entre les valeurs initiales et celles mesurées après 12 mois (variation moyenne en pourcentage de 6,85 %; IC à 95 % : 2,79 à 10,91; $p = 0,0016$); aucune variation statistiquement significative des taux de cholestérol total et de triglycérides n'a été observée (voir tableau 16).

De plus, aucune variation statistiquement significative n'a été notée entre les valeurs initiales et celles mesurées 12 mois pour ce qui est des taux de C-LDL (variation moyenne en pourcentage de -2,91 %; IC à 95 % : -7,20 à 1,38; $p = 0,0770$), de C-HDL (variation moyenne en pourcentage de 4,00 %; IC à 95 % : 0,21 à 7,79; $p = 0,1070$), de cholestérol total (CT) et de triglycérides (TG) chez les patientes qui ont reçu l'anastrozole en association avec un bisphosphonate, le risédronate (population soumise à l'analyse secondaire).

Le rapport CT/C-HDL moyen avait diminué après 12 mois, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux populations où le profil lipidique a été évalué. Dans la population soumise à l'analyse primaire, le rapport CT/C-HDL était passé d'une valeur moyenne de 3,30 mmol/l (ÉT = 0,82) au départ à 3,11 mmol/l (ÉT = 0,86) après 12 mois, alors que dans la population soumise à l'analyse secondaire, il est passé d'une valeur moyenne de 3,48 mmol/l (ÉT = 0,90) au départ à 3,28 mmol/l (ÉT = 0,85) après 12 mois.

Tableau 16 Résumé des variations du profil lipidique (C-LDL, C-HDL, CT et TG [mmol/l]) après 12 mois, par rapport au départ

	Population recevant l'anastrozole à 1 mg (PAPPL) (n = 66)	Population recevant l'anastrozole à 1 mg + le risédronate à 35 mg (PASPL) (n = 65)
C-LDL		
N ^a	54	59
Moyenne (au départ)	2,97	2,99
Moyenne (12 mois)	2,88	2,89
Différence entre les valeurs moyennes	-0,09	-0,11
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	-2,25 (-7,64 à 3,13)	-2,91 (-7,20 à 1,38)
p ^b	0,2859	0,0770
C-HDL		
N ^a	54	60
Moyenne (au départ)	1,68	1,62
Moyenne (12 mois)	1,79	1,67
Différence entre les valeurs moyennes	0,11	0,05
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	6,85 (2,79 à 10,91)	4,00 (0,21 à 7,79)
p ^b	0,0016	0,1070
Cholestérol total (CT)		

	Population recevant l'anastrozole à 1 mg (PAPPL) (n = 66)	Population recevant l'anastrozole à 1 mg + le risédronate à 35 mg (PASPL) (n = 65)
N ^a	54	60
Moyenne (au départ)	5,25	5,24
Moyenne (12 mois)	5,27	5,19
Différence entre les valeurs moyennes	0,02	-0,05
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	0,76 (-3,08 à 4,60)	-0,44 (-3,27 à 2,39)
p ^b	0,8647	0,4840
Triglycérides sériques (TG)		
N ^a	54	60
Moyenne (au départ)	1,31	1,40
Moyenne (12 mois)	1,31	1,50
Différence entre les valeurs moyennes	0,00	0,11
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	-0,60 (-7,15 à 5,94)	7,03 (-5,02 à 19,09)
p ^b	0,9881	0,4313

^a Patientes évaluées au départ et après 6 et 12 mois.

^b Test t pour séries appariées pour la comparaison des valeurs moyennes au départ et après 12 mois.

IC = intervalle de confiance; C-LDL = cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité; PAPPL : population soumise à l'analyse primaire du profil lipidique; PASPL = population soumise à l'analyse secondaire du profil lipidique.

Les valeurs de C-LDL, de C-HDL, de CT, de TG et du rapport CT/C-HDL ont été évaluées indépendamment de la stratification chez les patientes dont le taux de cholestérol n'était pas élevé au départ (critères de l'ATP III [Adult Treatment Panel]).

L'effet de 12 mois de traitement par l'anastrozole seul ou en association avec le risédronate sur le profil lipidique était neutre. Par conséquent, on ne recommande aucune exigence particulière quant à la surveillance du profil lipidique pendant le traitement par l'anastrozole.

Traitements du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées

L'anastrozole a fait l'objet de deux essais contrôlés, à double insu et de conception semblable (essai 0030, mené en Amérique du Nord, et essai 0027, mené surtout en Europe) auxquels ont participé 1 021 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Les patientes admissibles ont été randomisées pour recevoir une dose unquotidienne d'anastrozole à 1 mg ou de tamoxifène à 20 mg. Ces essais étaient conçus pour permettre un regroupement des données.

Les données démographiques et les autres caractéristiques de départ étaient semblables, mais il existait des différences entre les deux essais quant au statut des récepteurs hormonaux. Dans l'essai 0030, la présence de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone avait été établie chez 88,3 % des patientes traitées par l'anastrozole et chez 89,0 % des patientes traitées par le tamoxifène contre 45,3 % et 43,9 %, respectivement, dans l'essai 0027.

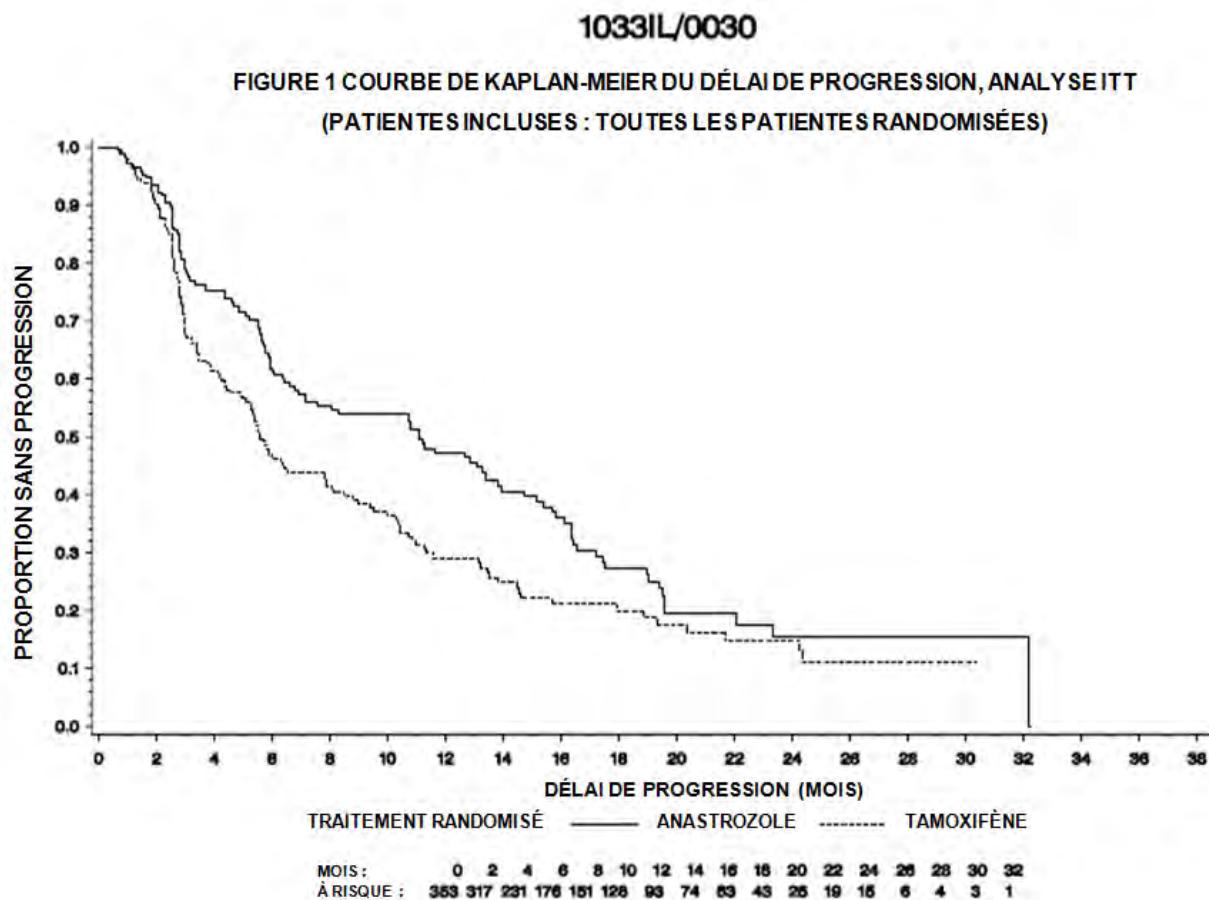
L'anastrozole s'est avéré au moins aussi efficace que le tamoxifène quant aux principaux paramètres d'évaluation (délai avant progression et taux de réponse objective). D'après une analyse non prévue au protocole de l'essai 0030, l'emploi de l'anastrozole s'est traduit par un délai avant progression significativement plus long ($p = 0,005$) par rapport au tamoxifène (11,1 et 5,6 mois, respectivement; voir la figure 4a). Dans l'essai 0027, l'anastrozole s'est révélé au moins aussi efficace que le tamoxifène quant au délai avant progression (8,2 et 8,3 mois, respectivement; voir la figure 4b) et au taux de réponse objective. Le regroupement des

données de ces 2 essais indique que l'anastrozole est numériquement supérieur au tamoxifène quant au délai avant progression (8,5 et 7,0 mois, respectivement; voir la figure 4c). L'analyse rétrospective des données de l'essai 0027 a permis de constater que les patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone et traitées par l'anastrozole présentaient un délai médian avant progression plus long (271 jours) que celles qui ont reçu le tamoxifène (237 jours) (voir la figure 4d). De plus, l'analyse des données regroupées des deux essais montre que les patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone et traitées par l'anastrozole présentaient un délai médian avant progression de 10,7 mois contre 6,4 mois chez celles qui ont reçu le tamoxifène (test bilatéral; $p = 0,022$, analyse rétrospective). Les résultats des analyses par sous-groupe appuient les conclusions de l'essai 0030 selon lesquelles l'anastrozole est numériquement supérieur au tamoxifène dans le traitement du cancer du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone. De plus, ces analyses démontrent que les patientes dont la tumeur est porteuse de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone constituent clairement la population la plus susceptible de répondre au traitement par l'anastrozole.

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier du délai avant progression du cancer (population en ITT).

- a) **Essai 0030 toutes les participantes;**
- b) **Essai 0027 toutes les participantes;**
- c) **Données regroupées des essais 0030 et 0027;**
- d) **Essai 0027, porteuses de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone seulement.**

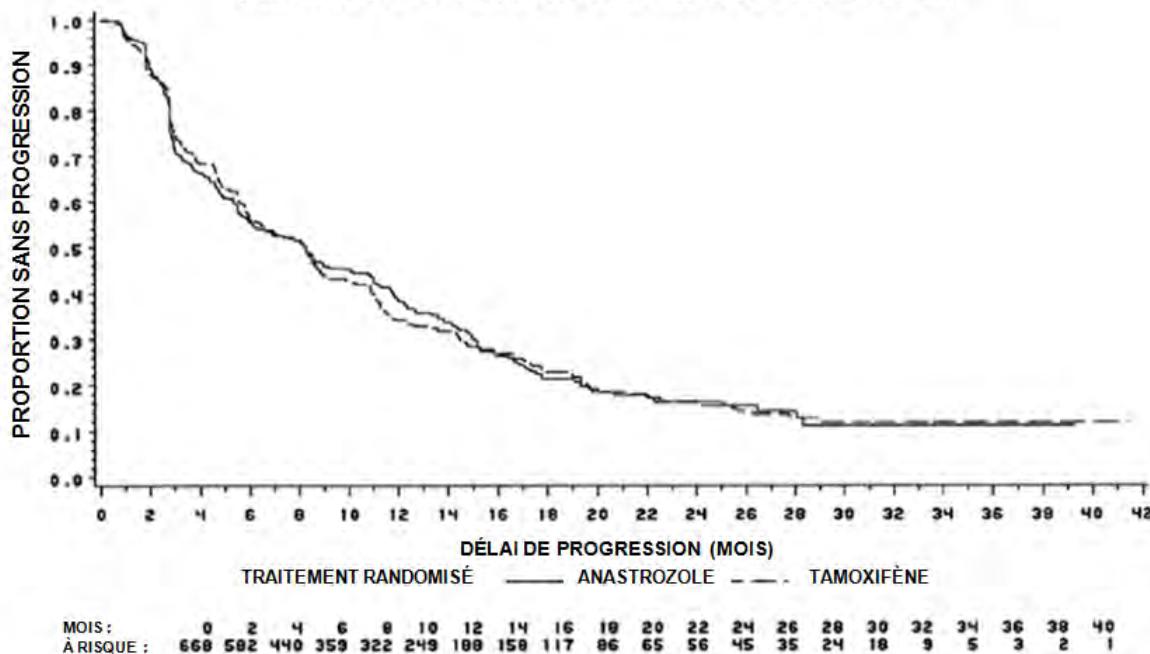
a)



b)

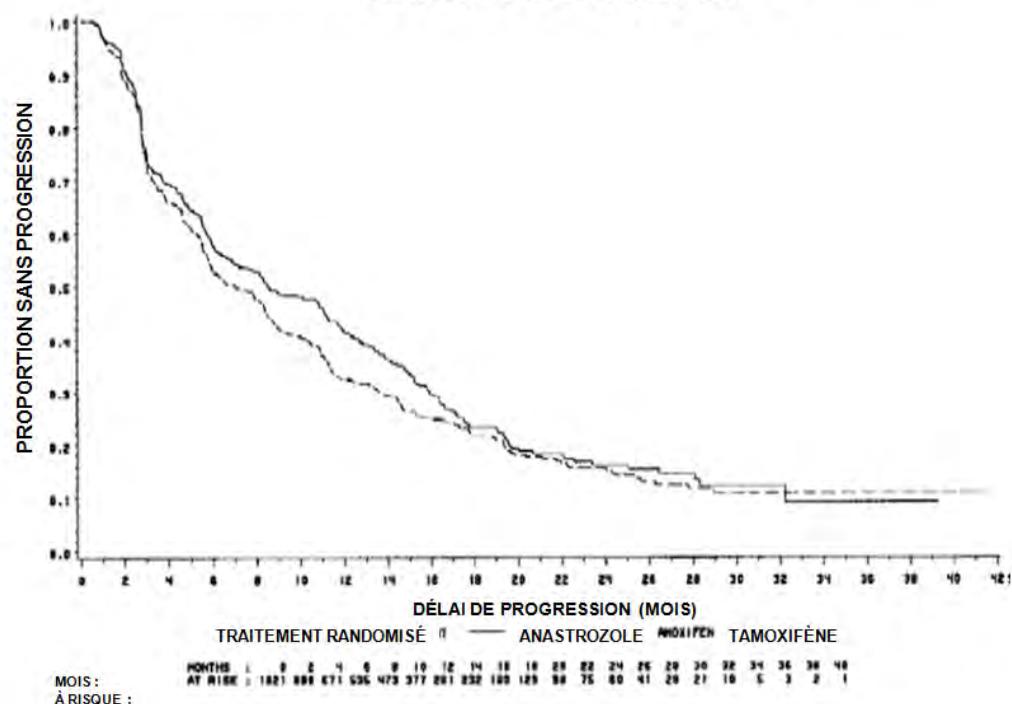
1033IL/0027

FIGURE 1 COURBE DE KAPLAN-MEIER DU DÉLAI DE PROGRESSION, ANALYSE ITT
(PATIENTES INCLUSES : TOUTES LES PATIENTES RANDOMISÉES)

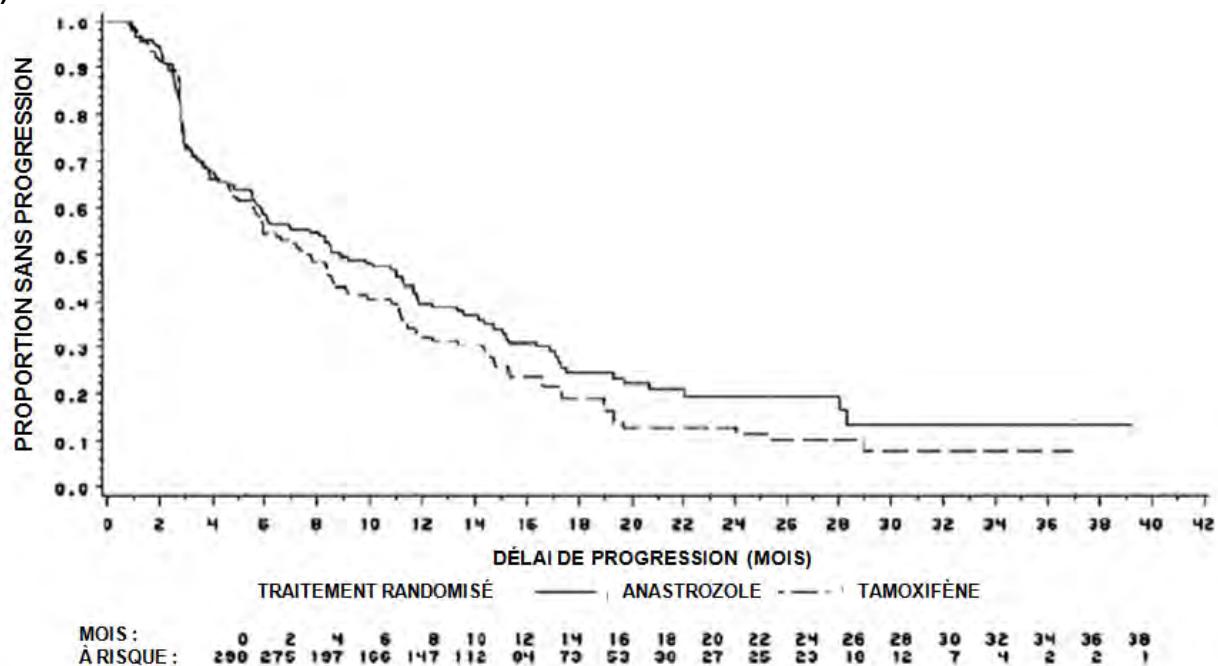


c)

ZD 1033 SOMMAIRE DES DONNÉES CLINIQUES
FIGURE 13 COURBE DE KAPLAN-MEIER DU DÉLAI DE PROGRESSION, ESSAIS REGROUPES
(DONNÉES REGROUPEES DES PATIENTES DES ESSAIS 1033IL/0027 ET 1033IL/0030)
DATE DE RECRUTEMENT : 28 MAI 1999



d)



Les résultats relatifs aux paramètres secondaires (délai d'échec du traitement, durée de la réponse et durée des bienfaits cliniques) appuient les résultats relatifs aux principaux paramètres d'efficacité. Le nombre de patientes qui ont obtenu des bienfaits cliniques (meilleure réponse objective complète ou partielle, ou stabilisation de la maladie durant au moins 24 semaines) figure au tableau 17.

Tableau 17 Paramètres secondaires des essais 0030 et 0027 et données regroupées des deux essais combinés

Bienfait clinique	Nombre (%) de patientes					
	Essai 0030		Essai 0027		Données regroupées	
	Anastrozole à 1 mg (n = 171)	Tamoxifène à 20 mg (n = 182)	Anastrozole à 1 mg (n = 340)	Tamoxifène à 20 mg (n = 328)	Anastrozole à 1 mg (n = 511)	Tamoxifène à 20 mg (n = 510)
Réponse complète	5 (2,9)	5 (2,7)	19 (5,6)	16 (4,9)	24 (4,7)	21 (4,1)
Réponse partielle	31 (18,1)	26 (14,3)	93 (27,4)	91 (27,7)	124 (24,3)	117 (22,9)
Stabilisation de la maladie ≥ 24 semaines	65 (38,0)	52 (28,6)	79 (23,2)	75 (22,9)	144 (28,2)	127 (24,9)
Bienfait clinique total	101 (59,1)*	83 (45,6)*	191 (56,2)	182 (55,5)	292 (57,1)	265 (52,0)

* test bilatéral $p = 0,0098$, analyse rétrospective

Quand l'analyse des données a été effectuée, le nombre de décès dans les groupes traités dans le cadre des deux essais était trop faible pour permettre l'établissement d'une différence de survie globale.

Traitements du cancer du sein avancé ayant évolué après l'emploi du tamoxifène chez les femmes ménopausées

L'anastrozole a fait l'objet de deux essais cliniques bien contrôlés (l'essai 0004, mené en Amérique du Nord, et l'essai 0005, mené surtout en Europe) auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé dont la maladie a évolué après la prise de tamoxifène. La plupart des patientes présentaient des tumeurs à récepteurs des œstrogènes positifs; chez une minorité des patientes, le statut des récepteurs des œstrogènes était négatif ou inconnu. Les patientes admissibles à l'essai ont été randomisées pour recevoir soit une dose unquotidienne d'anastrozole à 1 mg ou à 10 mg, soit de l'acétate de mégestrol à 40 mg, 4 fois par jour. Les études étaient effectuées à double insu pour ce qui est de l'anastrozole. Environ le tiers des patientes de chacun des groupes thérapeutiques des deux études ont obtenu soit une réponse objective, soit une stabilisation de la maladie pendant plus de 24 semaines. Les rapports de risques instantanés (RRI) du délai avant progression et les risques relatifs approchés (RRA) pour les taux de réponse ont été calculés pour les études regroupées et se sont révélés comparables. Selon l'analyse des données après un suivi suffisamment long et portant sur 473 des 764 participantes randomisées, les rapports de risques instantanés pour la survie ont mis en évidence un prolongement significatif de la survie dans le groupe traité par l'anastrozole à 1 mg par rapport au groupe recevant une hormonothérapie à base d'acétate de mégestrol.

Tableau 18 Essais 0004 et 0005, données regroupées : durée de survie

Délai avant le décès	Traitement étudié			Rapports de risques instantanés * (IC à 97,5 %) p [#]	
	Anastrozole à 1 mg	Anastrozole à 10 mg	AM	Anastrozole à 1 mg p/r à AM	Anastrozole à 10 mg p/r à AM
Nombre de patientes décédées (%)	151 sur 263 (57,4)	151 sur 248 (60,9)	171 sur 253 (67,6)		
Taux de survie à 2 ans	56,1 %	54,6 %	46,3 %		
Délai médian avant le décès (mois)	26,7	25,5	22,5	0,78 (0,60400,9996) p = 0,0248 ⁺	0,83 (0,6452-1,0662) p = 0,0951 ⁺

* Des risques relatifs instantanés (RRI) supérieurs à 1,00 ont indiqué que le premier traitement est associé à un délai avant le décès plus court que le second traitement.

[#] La valeur de p critique pour la validité statistique est de 0,025.

⁺ Calculé à partir du modèle de régression de Cox.

IC : Intervalle de confiance

AM : Acétate de mégestrol

Les patientes présentant une tumeur dont les récepteurs des œstrogènes étaient négatifs ont rarement répondu au traitement par l'anastrozole, mais ce groupe ne comptait pas assez de patientes pour que l'analyse soit significative.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamie

In vitro : L'anastrozole a inhibé l'aromatase placentaire humaine, avec une IC_{50} (concentration inhibant 50 % de l'activité enzymatique) de 15 nM; les valeurs de K_i n'ont pu être calculées. L'anastrozole est donc un inhibiteur de l'aromatase intrinsèquement puissant.

In vivo : Chez le rat, l'aromatase est absente du tissu adipeux périphérique, mais est confinée aux ovaires et à l'encéphale, de sorte que l'inhibition chronique de l'aromatase chez les animaux de cette espèce conduit invariablement à d'importantes modifications ovariennes compensatoires. Par conséquent, on a effectué deux évaluations de l'inhibition de l'aromatase chez le rat dans des circonstances où la rétro-inhibition oophoro-hypothalamo-hypophysaire était réduite au minimum, à savoir une inhibition à court terme (dose unique) de l'ovulation chez les rates adultes, et une inhibition de l'hypertrophie utérine chez des rates sexuellement immatures ayant reçu de l'androstènedione exogène. L'anastrozole a régulièrement inhibé l'ovulation à la dose de 0,1 mg/kg. À cet égard, il était comparable au fadrozole et 200 fois plus puissant que l'aminoglutéthimide, et il s'est opposé à la réponse utérotrophique à l'androstènedione exogène à la même dose (administrée quotidiennement pendant 3 jours).

Comme chez l'humain, l'aromatase est présente dans les tissus périphériques du macaque, mâle et femelle, de sorte que le macaque mâle permet d'évaluer l'inhibition chronique de l'aromatase dans un contexte entièrement analogue à celui de l'homme, et comparable à celui de la femme ménopausée. Chez des macaques à queue de cochon mâles, la mesure des concentrations plasmatiques d'estradiol à la suite de doses croissantes administrées pendant des périodes de 7 jours, a révélé que l'anastrozole atteignait un niveau maximal d'inhibition à la dose de 0,1 mg/kg 2 fois par jour et, une fois encore, que son activité était comparable à celle du fadrozole.

Pharmacocinétique

Bien qu'on observe, dans la pharmacocinétique de l'anastrozole, des spécificités liées à l'espèce et au sexe, le médicament est rapidement et complètement absorbé chez toutes les espèces étudiées. La demi-vie d'élimination de l'anastrozole est plus longue chez l'humain (environ 50 h) que chez l'animal, et elle est indépendante de la dose. Après l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg d'anastrozole, la demi-vie d'élimination est d'environ 10 h chez le chien, 9 h chez la chienne, 7 h chez la rate et 2 h chez le rat. Comme on pouvait s'y attendre en raison de la demi-vie d'élimination et la posologie unquotidienne de l'anastrozole, on a observé une accumulation de l'ordre de 3 à 4 fois la dose chez les patientes, tandis que le modèle d'accumulation de l'anastrozole chez le rat et le chien varie en fonction du temps et de la dose aux doses supérieures à 5 mg/kg/jour chez le rat et supérieures à 3 mg/kg/jour chez le chien.

L'anastrozole est largement distribué dans les tissus et est éliminé dans l'urine et la bile chez le rat et le chien. Le métabolisme était qualitativement similaire chez le rat, le chien et l'homme, bien qu'un glucuroconjugué de l'anastrozole ait été décelé chez l'humain, tout en étant absent chez le rat et le chien. Bien que certains métabolites inhibent de façon intrinsèque l'aromatase, on n'en a décelé aucun dans le plasma, ou alors ils étaient présents en quantité infime (<5 %). Ces résultats montrent que l'anastrozole est lui-même responsable de l'activité pharmacologique observée *in vivo*.

L'exposition adéquate à l'anastrozole et à tous ses métabolites, mis à part le glucuronide d'anastrozole, a été atteinte chez le rat et chez le chien par rapport à l'homme. Il est peu probable que le glucuronide d'anastrozole soit doté d'effet pharmacologique ou toxicologique.

TOXICOLOGIE

L'évaluation préclinique de l'innocuité de l'anastrozole comportait des études à court terme, menées pendant 1 mois et 6 mois chez le rat et chez le chien, ainsi que des études portant sur le pouvoir tératogène, la toxicologie génétique, le pouvoir antigénique et les propriétés irritantes. Parmi les autres études toxicologiques menées figurent deux études de 2 ans sur le pouvoir oncogène, l'une chez le rat et l'autre chez la souris. Deux études approfondies ont également été menées par la suite afin de clarifier les changements néoplasiques observés chez le rat dans l'étude sur le pouvoir oncogène.

Toxicité aiguë

La plupart des souris traitées par voie orale à raison de 250 mg/kg d'anastrozole et toutes les souris recevant 50 mg/kg d'anastrozole par voie intrapéritonéale ont manifesté des signes de toxicité non spécifique, mais toutes se sont rétablies en 2 jours et paraissaient normales pendant le reste de la période d'observation de 14 jours. Les rats n'ont pas toléré les doses de 250 mg/kg et plus, quelle que soit la voie d'administration. Aucun signe atypique n'a été observé chez le rat après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg/kg. Cependant, on a noté des signes de toxicité non spécifique, mais aucun cas de mortalité, à la suite d'une dose de 50 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale. Chez les rongeurs, la toxicité non spécifique s'est manifestée par les symptômes suivants : comportement apathique, position voûtée, tremblements, baisse de la fréquence respiratoire, fermeture partielle ou totale des yeux, piloérection, salivation, larmoiement, convulsions, perte du tonus cutané et position couchée.

Chez des chiens ayant reçu 45 mg/kg d'anastrozole par voie orale, on n'a observé que des effets toxiques minimes : vomissements, selles molles, perte de poids et diminution de la consommation de nourriture.

Études sur la toxicité de doses multiples

L'anastrozole a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour dans le cadre d'études sur l'administration d'anastrozole à doses multiples chez le rat, mais la dose de 12 mg/kg/jour n'a pas été tolérée chez le chien, dans l'étude de 1 mois. En conséquence, la dose maximale dans l'étude de 6 mois chez le chien a été fixée à 8 mg/kg/jour.

L'anastrozole est un puissant inhibiteur de l'aromatase et, de ce fait, peut provoquer une variété d'effets découlant de l'inhibition prolongée de la production d'œstrogènes dans les études sur les doses multiples. De tels effets pharmacologiques ont été observés, dans l'appareil reproducteur et les glandes endocrines à toutes les doses chez le rat et chez le chien, tant dans l'étude de toxicité de 1 mois que dans celle de 6 mois. Ces effets comprenaient : augmentation du poids des ovaires (avec nombre accru de follicules de Graaf ou de corps jaunes), modifications des glandes mammaires, de l'utérus et du vagin chez les rates et les chiennes, et modifications des cellules de Leydig chez les chiens. Parmi les autres changements d'origine pharmacologique survenus, mentionnons une baisse du poids de l'hypophyse et des surrénales chez le rat, et chez le chien, une involution du thymus pour les 2 sexes à toutes les doses. Les modifications des paramètres sanguins comprenaient : augmentations réversibles du nombre de plaquettes chez les deux espèces, augmentation réversible du nombre d'érythrocytes chez les rates à 1 mois et réduction réversible chez les rats et les chiens à 6 mois, et hausse de la numération leucocytaire chez les rats des deux sexes.

Les changements non attribuables à la pharmacologie du médicament chez le rat comprenaient : incidence accrue de néphropathie glomérulaire évolutive chronique aux doses

élevées (50 mg/kg/jour) dans l'étude de 6 mois. Cet effet, de gravité minime ou légère, représenterait l'exacerbation d'une affection préexistante spontanée, possiblement causée par une légère augmentation de la charge protéique chez ces animaux. De plus, l'hépatomégalie (réversible à l'arrêt du traitement) accompagnée d'hypertrophie centrolobulaire et d'une baisse du glycogène aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour dans les études de 1 mois et de 6 mois a été considérée comme un signe révélateur d'une induction des oxydases à fonction mixte par l'anastrozole.

Chez le chien, l'hépatomégalie (réversible à l'arrêt du traitement), généralement accompagnée d'hypertrophie centrolobulaire et d'une augmentation des taux plasmatiques de phosphatase alcaline a été observée aux doses intermédiaire et élevée dans les deux études de toxicité à doses multiples. Cette observation était compatible avec l'induction d'oxydases à fonction mixte. Une hépatotoxicité réversible, caractérisée par une dégénérescence ou une nécrose multifocale et accompagnée d'une concentration plasmatique élevée d'alanine aminotransférase, a été observée à la dose élevée (8 mg/kg/jour) dans l'étude de 6 mois chez le chien. Aucun changement dégénératif n'a été constaté à la dose intermédiaire (3 mg/kg/jour) chez le chien, ce qui laisse entrevoir une marge de sécurité d'un facteur d'au moins 150 pour l'hépatotoxicité chez le chien, équivalente à une posologie humaine de 1 mg/jour (environ 0,02 mg/kg et une marge d'un facteur d'environ 40 fondée sur des valeurs de l'aire sous la courbe [ASC] des concentrations comparables).

Les variations des paramètres biochimiques, dans les études de toxicologie, comprenaient : baisse des triglycérides (à toutes les doses), augmentation du cholestérol (5 et 25 mg/kg/jour) chez les rats mâles après l'administration du médicament pendant 1 mois, ainsi que des modifications des concentrations de potassium à 25 mg/kg/jour. Chez le chien, le cholestérol plasmatique et la créatine urinaire avaient baissé après 1 mois à la dose de 12 mg/kg/jour. Le cholestérol avait augmenté chez les chiennes (aucun changement chez les mâles) après 6 mois à la dose de 8 mg/kg/jour. Aucun effet oculaire n'a été constaté chez les deux espèces.

Une réduction réversible de l'amplitude de l'onde R a été observée chez le chien aux doses élevées de 12 et de 8 mg/kg/jour dans les études de 1 et de 6 mois, respectivement. Cet effet dont on ne connaît pas l'étiologie n'était accompagné d'aucun intervalle oscillographique ni de changements histopathologiques.

Toxicité de la reproduction

Chez le rat et le lapin, l'anastrozole traverse la barrière placentaire après l'administration orale de 0,1 mg/kg. Des études chez les rates et les lapines aux doses équivalentes ou supérieures à 0,1 et à 0,02 mg/kg/jour, respectivement, administrées pendant l'organogenèse, ont montré que l'anastrozole augmente le nombre d'avortements spontanés (augmentation du nombre d'avortements avant et après l'implantation, augmentation du nombre de résorptions et baisse du nombre de fœtus vivants). Les effets étaient liés à la dose chez les rates. Le poids placentaire était significativement plus élevé chez les rates aux doses de 0,1 mg/kg/jour ou plus.

On a observé des signes de toxicité fœtale, dont un retard du développement fœtal (c.-à-d. ossification incomplète et baisse du poids corporel fœtal), chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses de 1 mg/kg/jour. On n'a noté aucun signe de tératogénicité chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez les lapines, l'anastrozole a provoqué l'arrêt de la gestation à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun signe de tératogénicité chez les lapines recevant des doses de 0,2 mg/kg/jour.

L'administration orale d'anastrozole à des rats a entraîné une incidence élevée de l'infertilité à une dose de 1 mg/kg/jour, et une augmentation des pertes avant la phase d'implantation à une dose de 0,02 mg/kg/jour. Ces effets ont été attribués aux propriétés pharmacologiques du composé, disparaissaient complètement après une période d'épuration de 5 semaines.

Pouvoir oncogène

Une étude sur le pouvoir oncogène de l'anastrozole administré à des rats par gavage à des doses de 1,0 à 25 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans, a révélé des hausses de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les femelles recevant une dose élevée, de polypes du stroma utérin chez les femelles recevant une dose élevée et d'adénomes thyroïdiens chez les mâles recevant une dose élevée. Chez les femelles, des hausses liées à la dose ont été notées dans les incidences d'hyperplasie ovarienne et utérine. À une dose de 25 mg/kg/jour, les valeurs de l'ASC₀₋₂₄ de la concentration plasmatique chez le rat étaient environ 100 fois plus élevées que les valeurs observées chez des volontaires ménopausées en santé recevant la dose recommandée.

Une étude distincte sur le pouvoir oncogène chez la souris, après l'administration d'anastrozole par voie orale à des doses de 5 à 50 mg/kg/jour administrées pendant une période allant jusqu'à 2 ans, a produit à tous les niveaux posologiques des hausses de l'incidence des tumeurs bénignes de l'épithélium ovarien et du stroma des cordons sexuels touchant les cellules de type granulosa. On a également observé une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence d'hyperplasie du stroma ovarien chez les souris femelles. Ces changements ovariens liés à l'inhibition de l'aromatase sont considérés comme spécifiques aux rongeurs et sans conséquence pour les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein. L'incidence de lymphosarcome s'est légèrement accrue chez les mâles et les femelles recevant la dose élevée. À une dose de 50 mg/kg/jour, les valeurs de l'ASC_{0-t} de la concentration plasmatique chez la souris étaient environ 30 fois plus élevées que les valeurs obtenues chez des volontaires ménopausées en santé recevant la dose recommandée.

Autres études de toxicité

Aucune observation significative n'a été notée durant les études de toxicologie génétique ou des études toxicologiques conçues pour évaluer le pouvoir irritant ou antigénique de l'anastrozole.

On a réalisé des études supplémentaires en vue de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la formation de tumeurs hépatiques et thyroïdiennes chez le rat.

Dans la première étude, des rats auxquelles on administrait 25 mg/kg/jour d'anastrozole pendant une période allant jusqu'à 28 jours ont présenté une augmentation de 27 % du poids relatif du foie, une augmentation de la réplication des hépatocytes et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires. On a conclu que l'anastrozole, dont les propriétés d'induction enzymatique du cytochrome P450 dans le foie du rat sont connues, avait entraîné dans le foie de ces animaux le même type de changements biologiques que ceux observés avec la prise de phénobarbital, un agent non génotoxique doté d'un pouvoir hépatocarcinogène. Les changements hépatiques observés dans l'étude susmentionnée et les tumeurs notées chez les rats ayant reçu 25 mg/kg/jour pendant 2 ans sont considérés comme une conséquence de ce processus non génotoxique.

Dans la seconde étude, des rats mâles ont reçu 25 mg/kg/jour durant 30 jours. Une hypertrophie des cellules de l'épithélium folliculaire thyroïdien, une augmentation de l'activité de

la TSH et de la clairance plasmatique de la T4 marquée à l'iode 125, en association avec un accroissement du volume du foie, une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, et une hausse de l'activité du CYP 2B (principalement) et de la T4 UDP-glucuronyltransférase découlent des propriétés d'induction des enzymes hépatiques associées à l'anastrozole, qui sont des propriétés analogues à celles du phénobarbital. Par conséquent, les tumeurs thyroïdiennes apparues chez le rat mâle après 2 ans de traitement par l'anastrozole à 25 mg/kg/jour peuvent être liées sur le plan du mécanisme à une clairance accrue de l'hormone thyroïdienne secondaire à une induction d'enzymes hépatiques spécifiques, produisant une réponse non génotoxique faisant intervenir la TSH.

Les changements biologiques notés dans le foie et la thyroïde des rats sont semblables à ceux qui ont été signalés dans les publications médicales après l'administration de phénobarbital, un carcinogène non génotoxique. On a donc conclu que les changements hépatiques et thyroïdiens notés dans ces études approfondies confirment le mécanisme non génotoxique à l'origine de la formation des tumeurs signalées dans l'étude de 2 ans sur le pouvoir oncogène chez le rat. Les résultats ne modifient pas l'évaluation du rapport risques-avantages de l'utilisation clinique de l'anastrozole.

Afin d'appuyer les essais cliniques sur l'association d'anastrozole et de tamoxifène, une étude a été menée chez le rat pour déterminer si l'anastrozole, lorsqu'il est administré en association avec le tamoxifène, modifie le métabolisme de ce dernier et la quantité d'adduits à l'ADN causés par le tamoxifène dans le foie du rat. Dans le groupe recevant la dose élevée, où l'anastrozole a entraîné une importante augmentation de l'activité des enzymes hépatiques du cytochrome P450 (particulièrement les enzymes du CYP 2B et du CYP 3A), on a observé une baisse significative du nombre d'adduits à l'ADN dans le foie causés par le tamoxifène, par rapport aux animaux ayant reçu du tamoxifène en monothérapie ou en association avec une dose non inductive d'anastrozole. La concentration plasmatique d'anastrozole n'a pas été déterminée, mais on a noté une réduction des concentrations plasmatique et hépatique de tamoxifène, suite à l'administration de tamoxifène en association avec des doses élevées d'anastrozole, et une réduction de la concentration des métabolites du tamoxifène dans le foie.