

**MENTIONS LEGALES A MAXIMA****FEMARA 2,5 mg  
comprimé pelliculé  
(létrazole)****FORME, PRESENTATION ET COMPOSITION**

Comprimé pelliculé (jaune foncé, rond, faces légèrement biconvexes, bords biseautés et gravé sur les 2 faces "FV" sur l'une et "CG" sur l'autre) dosé à 2,5 mg de létrazole, boîte de 30 comprimés.

Excipients pour un comprimé pelliculé :

**Noyau** : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

**DONNEES CLINIQUES****Indications thérapeutiques**

Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.

Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.

Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.

Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.

L'efficacité du létrazole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

**Posologie et mode d'administration****Adultes et patientes âgées**

La dose recommandée de létrazole est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Dans le cadre du traitement adjuvant, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 5 ans ou jusqu'à la rechute de la tumeur. L'expérience clinique disponible dans cette indication est de 2 ans (durée médiane du traitement est de 25 mois) .

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'expérience clinique disponible est de 4 ans (durée médiane du traitement).

Chez les patientes ayant une maladie à un stade avancé ou métastatique, le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur.

Coût du traitement journalier : 4,56 euros.

### **Enfants**

Sans objet.

### **Insuffisance hépatique et/ou rénale**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes chez l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou chez le patient atteint d'une insuffisance hépatocellulaire sévère (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients.
- Préménopause.
- Grossesse, allaitement (voir Grossesse et allaitement et Données de sécurité précliniques).

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Chez les patientes dont le statut ménopausique semble incertain, les taux sériques de LH, FSH et/ou estradiol doivent être mesurés avant d'initier le traitement afin d'établir clairement le statut ménopausique.

### **Insuffisance rénale**

Fémara n'a pas été étudié chez un effectif suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec précaution avant l'administration de Fémara chez ces patientes.

### **Insuffisance hépatique**

Fémara a été étudié seulement chez un nombre limité de patientes présentant une atteinte non métastatique de la fonction hépatique à des degrés variés : insuffisance hépatocellulaire légère à modérée et sévère. Chez des hommes volontaires non cancéreux présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose hépatique et Child Pugh score C) l'exposition systémique et la demi-vie d'élimination terminale sont approximativement 2 à 3 fois supérieures aux valeurs obtenues chez les volontaires sains. Ainsi, il convient d'administrer Fémara avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes (voir Propriétés pharmacocinétiques).

### **Effet osseux**

Fémara est un agent puissant diminuant le taux d'estrogènes. Dans le cadre du traitement adjuvant et de la prolongation du traitement adjuvant, la durée médiane de suivi, respectivement de 30 et 39 mois est insuffisante pour évaluer complètement le risque de fracture associé à l'utilisation à long terme de Fémara. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque augmenté d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie avant de débiter le traitement adjuvant ou la prolongation du traitement adjuvant selon les recommandations en vigueur. Le développement d'une ostéoporose devra être recherchée pendant et après le traitement par létrozole. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée.

Comme les comprimés de Fémara contiennent du lactose, Fémara n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études cliniques d'interaction ont montré que l'administration concomitante de Fémara avec la cimétidine et la warfarine ne provoque aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative.

L'analyse de la base de données des essais cliniques n'a pas mis en évidence d'autres interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments couramment prescrits.

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation de Fémara en association avec d'autres agents anticancéreux.

*In vitro*, le létrozole inhibe l'isoenzyme 2A6 et modérément l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP). Néanmoins, il conviendra d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments dont la biodisponibilité dépend principalement de ces isoenzymes et dont l'index thérapeutique est étroit.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Femme avec un statut périménopausique ou fertile**

Le médecin doit discuter la nécessité d'un test de grossesse avant d'initier Fémara et d'une contraception appropriée chez les femmes qui peuvent être enceintes (c'est-à-dire les femmes qui sont en périménopause ou ont été récemment ménopausées) jusqu'à ce que le statut de femme ménopausée soit complètement établi. (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Données de sécurité précliniques)

#### **Grossesse**

Fémara est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir Contre-indications et Données de sécurité précliniques).

#### **Allaitement**

Fémara est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir Contre-indications).

### **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Des cas de fatigue et d'étourdissement ayant été observés lors de l'administration de Fémara et des cas de somnolence ayant été peu fréquemment rapportés, la prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines.

### **Effets indésirables**

Fémara a généralement été bien toléré au cours des études cliniques en traitement de première intention et seconde intention du cancer du sein à un stade avancé ainsi qu'en traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce. Approximativement un tiers des patientes en phase métastatique traitées avec Fémara, 70 à 75 % des patientes recevant un traitement adjuvant (groupes Fémara et tamoxifène) et environ 40 % des patientes recevant un traitement adjuvant prolongé (groupes Fémara et placebo) ont présenté des effets indésirables. En règle générale, les effets indésirables observés sont principalement légers à modérés. La plupart de ces effets indésirables peuvent être attribués aux conséquences pharmacologiques connues d'une privation oestrogénique (par exemple : bouffées de chaleur).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques ont été les bouffées de chaleur, les arthralgies, les nausées et la fatigue. Nombre d'effets indésirables peuvent être attribués aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (telles que les bouffées de chaleur, alopecie et saignements vaginaux).

Après un traitement adjuvant standard par le tamoxifène avec un suivi médian de 28 mois, les effets indésirables suivants ont été rapportés, quelle que soit leur imputabilité au traitement, à une fréquence significativement supérieure avec Fémara par rapport au placebo – bouffées de chaleur (50,7% versus 44,3%), arthralgies/arthritis (28,5% versus 23,2%) et myalgies (10,2% versus 7,0%). La majorité de ces événements indésirables a été observée au cours de la première année de traitement. L'incidence d'ostéoporose et de fractures osseuses a été plus importante mais non significative chez les patientes qui recevaient Fémara par comparaison aux patientes qui recevaient le placebo (7,5% versus 6,3% et 6,7% versus 5,9% respectivement).

Une analyse actualisée dans le traitement adjuvant prolongé, menée avec un suivi médian de 47 mois avec le létrozole et 28 mois avec le placebo a montré que les effets indésirables suivants ont été rapportés, quelle que soit leur imputabilité au traitement, à une fréquence significativement supérieure avec Fémara par rapport au placebo – bouffées de chaleur (60,3% versus 52,6%), arthralgies/arthritis (37,9% versus 26,8%) et myalgies (15,8% versus 8,9%). La majorité de ces événements indésirables a été observée au cours de la première année de traitement. Chez les patients du groupe placebo qui ont ensuite été traités par Fémara un profil similaire des principaux effets indésirables a été observé. L'incidence d'ostéoporose et de fracture osseuse a été plus importante chez les patientes qui recevaient Fémara par comparaison aux patientes qui recevaient le placebo quel que soit le délai après randomisation (12,3% versus 7,4% et 10,9% versus 7,2% respectivement). Chez les patientes du groupe placebo qui ont ensuite été traitées par Fémara, une ostéoporose nouvellement diagnostiquée a été rapportée chez 3,6 % des patientes alors que la survenue de fractures a été rapportée chez 5,1 % des patientes, quel que soit le délai après le début du traitement par Fémara.

Dans le traitement adjuvant, indépendamment de la relation de causalité, les effets indésirables rapportés à tout moment après la randomisation dans les groupes Fémara et tamoxifène ont été

respectivement les suivants : événements thromboemboliques (1,5 % versus 3,2 %,  $P < 0,001$ ), angor (0,8 % versus 0,8 %), infarctus du myocarde (0,7 % versus 0,4%) et insuffisance cardiaque (0,9 % versus 0,4 %,  $P = 0,006$ )

Les effets indésirables suivants détaillés dans le tableau 1, ont été rapportés à partir des données des études cliniques et de l'expérience obtenue après commercialisation de Fémara.

### Tableau 1

Les effets indésirables sont classés par organe et par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier, en utilisant la convention suivante : très fréquent :  $\geq 10\%$  ; fréquent :  $\geq 1\% - < 10\%$  ; peu fréquent :  $\geq 0,1\% - < 1\%$  ; rare :  $\geq 0,01\% - < 0,1\%$  ; très rare :  $< 0,01\%$ .

Effets indésirables :

<u>Infections et infestations</u>	
Peu fréquent :	Infections urinaires
<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</u>	
Peu fréquent :	Douleurs tumorales (non applicable au traitement adjuvant et à la prolongation du traitement adjuvant)
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	
Peu fréquent :	Leucopénie
<u>Effets métaboliques et nutritionnels</u>	
Fréquent :	Anorexie, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie
Peu fréquent :	Œdème général
<u>Affections psychiatriques</u>	
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Anxiété incluant nervosité, irritabilité
<u>Affections du système nerveux</u>	
Fréquent :	Céphalées, vertiges
Peu fréquent :	Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésie incluant paresthésie, hypoesthésie, trouble du goût, accident vasculaire cérébral
<u>Affections oculaires</u>	
Peu fréquent :	Cataracte, irritation oculaire, vision trouble
<u>Affections cardiaques</u>	
Peu fréquent :	Palpitations, tachycardie
<u>Affections vasculaires</u>	
Peu fréquent :	Thrombophlébites incluant thrombophlébites profondes et superficielles, hypertension, événements cardiaques ischémiques
Rare :	Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	
Peu fréquent :	Dyspnée, toux
<u>Affections gastrointestinales</u>	
Fréquent :	Nausées, vomissements, dyspepsies, constipation, diarrhées
Peu fréquent :	Douleur abdominale, stomatite, bouche sèche
<u>Affections hépatobiliaires</u>	
Peu fréquent :	Enzymes hépatiques augmentées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :	Hypersudation
Fréquent :	Alopécie, rash incluant éruptions érythémateuses, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse
Peu fréquent :	Prurit, peau sèche, urticaire
Indéterminée	Œdème de Quincke, réactions anaphylactiques

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent :	Arthralgies
Fréquent :	Myalgies, douleurs osseuses, ostéoporose, fractures osseuses
Peu fréquent :	Arthrite

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Pollakiurie
----------------	-------------

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent :	Saignement vaginal, pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur du sein
----------------	--

Effets généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent :	Bouffées de chaleur, fatigue incluant asthénie
Fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Peu fréquent :	Fièvre, sécheresse des muqueuses, soif

Investigations

Fréquent :	Prise de poids
Peu fréquent :	Perte de poids

**Surdosage**

Des cas isolés de surdosage ont été observés. On ne connaît aucun traitement spécifique d'un tel surdosage ; le traitement sera symptomatique et de soutien.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****Propriétés pharmacodynamiques**

Inhibiteur enzymatique, Code ATC : L02 BG04.

Inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ; agent anticancéreux.

L'élimination de la stimulation des estrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur, lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des estrogènes et lorsqu'une hormonothérapie est instituée. Chez la femme ménopausée, la principale source des estrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone), qu'elle transforme en estrone et estradiol. La suppression de la biosynthèse des estrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'enzyme aromatase.

Le létrozole est un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée saine, des doses uniques de 0,1 ; 0,5 et 2,5 mg de létrozole diminuent les concentrations sériques d'estrone et d'estradiol de respectivement 75-78 % et 78 %, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue en 48-78 h.

Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg diminuent les concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone de 75-95 % par rapport aux valeurs initiales, chez l'ensemble des patientes traitées. A des doses supérieures ou égales à 0,5 mg, la plupart des taux d'estrone et de sulfate d'estrone se situent au-dessous de la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une suppression estrogénique plus marquée est obtenue avec ces doses.

La suppression estrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez l'ensemble de ces patientes.

L'inhibition par le létrozole de l'action de l'aromatase est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente n'a été notée au niveau des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxy-progestérone ou d'ACTH, ni au niveau de l'activité de la rénine plasmatique, chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 à 5 mg. Une stimulation par l'ACTH réalisée au bout de 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 ; et 5 mg n'a indiqué aucune diminution de la production d'aldostérone ou de cortisol. De ce fait, aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification n'a été observée au niveau des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) chez les femmes ménopausées saines après des doses uniques de 0,1 ; 0,5 et 2,5 mg de létrozole, ni au niveau des concentrations plasmatiques d'androstènedione chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes. Les taux plasmatiques de LH et de FSH des patientes traitées par le létrozole ne sont pas modifiés, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par dosage de T3, T4 et TSH.

### **Traitement adjuvant**

Un étude multicentrique, en double aveugle, a été menée chez plus de 8 000 patientes ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs, randomisées selon l'une des options suivantes:

Option 1 :

A : tamoxifène pendant 5 ans

B : Fémaro pendant 5 ans

C : tamoxifène pendant 2 ans suivi de Fémaro pendant 3 ans

D : Fémaro pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans

Option 2 :

A : tamoxifène pendant 5 ans

B : Fémaro pendant 5 ans

Les résultats décrits dans le tableau 2 sont basés sur les données issues des bras de traitement en monothérapie (groupes A et B) dans chaque option de randomisation et les données issues des bras de traitement séquentiel (groupes C et D) en ne prenant en compte que les événements survenus à

partir de la randomisation et au plus tard 30 jours après le changement de traitement. L'analyse du traitement en monothérapie versus les traitements d'hormonothérapie séquentielle sera menée lorsque le nombre d'événements nécessaires sera atteint.

La durée médiane de suivi des patientes était de 26 mois, avec 76 % des patientes suivies plus de 2 ans et 16 % des patientes (1252 patientes) suivies 5 ans et plus.

Le critère primaire de l'étude était la survie sans maladie définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'un événement loco-régional ou une récurrence à distance (métastases) de la tumeur primitive, le développement d'un cancer du sein controlatéral invasif, l'apparition d'une seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, ou le décès de toute cause. Fémara a réduit de 19 % le risque de rechute par comparaison au tamoxifène (Hazard ratio 0,81 ;  $P = 0,003$ ). Les taux de survie sans maladie à 5 ans étaient de 84,0 % pour Fémara et 81,4% pour le tamoxifène. L'amélioration de la survie sans maladie avec Fémara est observée dès 12 mois et se trouve maintenue au-delà de 5 ans. On observe une diminution significative du risque de rechute chez les patientes traitées par Fémara comparé à celles recevant du tamoxifène lorsqu'une chimiothérapie adjuvante antérieure au traitement a été administrée (Hazard ratio 0,72 ;  $P = 0,018$ ) ou non (Hazard ratio 0,84 ;  $P = 0,044$ ).

En ce qui concerne le critère secondaire, la survie globale, 358 décès ont été rapportés (166 avec Fémara et 192 avec le tamoxifène). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la survie globale entre les traitements (Hazard ratio 0,86 ;  $P = 0,15$ ). Il a été observé une amélioration significative de la survie sans récurrence à distance (métastases), une composante de la survie globale, chez les patientes traitées par Fémara comparé à celles traitées par le tamoxifène (Hazard ratio 0,73 ;  $P = 0,01$ ) dans la population globale et dans les sous-groupes de stratification pré-définis. Fémara diminue significativement le risque de rechute systémique de 17 % comparé au tamoxifène (Hazard ratio 0,83 ;  $P = 0,02$ ).

Toutefois, une différence non significative mais cependant en faveur du létrozole a été obtenue sur le risque de cancer du sein controlatéral invasif (Hazard ratio 0,61 ;  $P = 0,09$ ).

Une analyse exploratoire de la survie sans maladie en fonction du statut ganglionnaire a montré que le létrozole était significativement supérieur au tamoxifène sur la réduction du risque de rechute chez les patientes avec un statut ganglionnaire positif (Hazard ratio 0,71 ; 0,95 % IC 0,59 -0,85 ;  $P = 0,0002$ ) alors qu'une différence non significative a été reportée chez les patientes avec un statut ganglionnaire négatif (Hazard ratio 0,98 ; 0,95 % IC 0,77 -1,25 ;  $P = 0,89$ ). Ce faible bénéfice chez les patientes avec un statut ganglionnaire négatif était confirmé par une analyse exploratoire d'interaction ( $P = 0,03$ ).

Les patientes ayant reçu Fémara ont présenté moins de secondes tumeurs primitives par comparaison à celles traitées par le tamoxifène (1,9 % versus 2,4 %). En particulier, l'incidence du cancer endométrial était plus faible avec Fémara par comparaison au tamoxifène (0,2 % versus 0,4 %).

Les résultats sont résumés dans les tableaux 2 et 3. Les résultats présentés dans le tableau 4 prennent uniquement en compte les bras de traitements en monothérapie et excluent les bras des traitements séquentiels de l'option 1 de randomisation.

Tableau 2 : survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter)

	<b>Fémara n=4003</b>	<b>Tamoxifène n=4007</b>	<b>Hazard Ratio (95 % IC)</b>	<b>P<sup>1</sup></b>
<b>Survie sans maladie</b> (critère primaire) - événements (définis selon le protocole, total)	351	428	0,81 (0,70 ; 0,93)	0,0030
<b>Survie sans récidive à distance (métastases)</b> (critère secondaire)	184	249	0,73 (0,60 ; 0,88)	0,0012
<b>Survie globale</b> (critère secondaire) - nombre de décès (total)	166	192	0,86 (0,70 ; 1,06)	0,1546
<b>Survie sans maladie systémique</b> (critère secondaire)	323	383	0,83 (0,72 ; 0,97)	0,0172
<b>Cancer du sein controlatéral (invasif)</b> (critère secondaire)	19	31	0,61 (0,35 ; 1,08)	0,0910

IC = intervalle de confiance,

<sup>1</sup> Test de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de la chimiothérapie adjuvante antérieure

Tableau 3 : survie sans maladie et survie globale en fonction du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie adjuvante (population en intention de traiter)

	<b>Hazard Ratio, (95% IC)</b>	<b>P<sup>1</sup></b>
<b>Survie sans maladie</b>		
<b>Statut ganglionnaire</b>		
- Positif	0,71 (0,59 ; 0,85)	0,0002
- Négatif	0,98 (0,77 ; 1,25)	0,8875
<b>Chimiothérapie adjuvante antérieure</b>		
- Oui	0,72 (0,55 ; 0,95)	0,0178
- Non	0,84 (0,71 ; 1,00)	0,0435
<b>Survie globale</b>		
<b>Statut ganglionnaire</b>		
- Positif	0,81 (0,63 ; 1,05)	0,1127
- Négatif	0,88 (0,59 ; 1,30)	0,5070
<b>Chimiothérapie adjuvante antérieure</b>		
- Oui	0,76 (0,51 ; 1,14)	0,1848
- Non	0,90 (0,71 ; 1,15)	0,3951
<b>Survie sans récurrence à distance</b>		
<b>Statut ganglionnaire</b>		
- Positif	0,67 (0,54 ; 0,84)	0,0005
- Négatif	0,90 (0,60 ; 1,34)	0,5973
<b>Chimiothérapie adjuvante antérieure</b>		
- Oui	0,69 (0,50 ; 0,95)	0,0242
- Non	0,75 (0,60 ; 0,95)	0,0184

IC = intervalle de confiance

<sup>1</sup> Taux de signification selon le modèle de Cox

Tableau 4 Analyse primaire : critère d'efficacité selon l'option de randomisation avec les bras de monothérapie uniquement (population en intention de traiter)

Critère	Option	Statistic	Letrozole	Tamoxifen
Survie sans maladie (critère primaire, défini dans le protocole)	1	Evénements / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,73 (0,56 ; 0,94), 0,0159	
	2	Evénements / n	177 / 917	202 / 911
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,85 (0,69 ; 1,04), 0,1128	
	globale	Evénements / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,80 (0,68 ; 0,94), 0,0061	
Survie sans maladie (en excluant l'apparition d'une seconde tumeur primitive)	1	Evénements / n	80 / 1546	110 / 1548
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,73 (0,54 ; 0,97), 0,0285	
	2	Evénements / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,82 (0,67 ; 1,02), 0,0753	
	globale	Evénements / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,79 (0,66 ; 0,93), 0,0063	
Survie sans récurrence à distance (critère secondaire)	1	Evénements / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,79 (0,56 ; 1,12), 0,1913	
	2	Evénements / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,77 (0,59 ; 1,00), 0,0532	
	globale	Evénements / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,78 (0,63 ; 0,96), 0,0195	
Survie globale (critère secondaire)	1	Evénements / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,86 (0,56 ; 1,30), 0,4617	
	2	Evénements / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,84 (0,64 ; 1,10), 0,1907	
	globale	Evénements / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% IC), <i>P</i>	0,84 (0,67 ; 1,06), 0,1340	

Valeur *P* déterminée par le test de logrank, stratification à la randomisation en fonction du traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante pour chaque option de randomisation, et pour l'analyse globale stratification en fonction de l'option de randomisation et du traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante.

La durée médiane de traitement a été de 25 mois (population pour l'évaluation de la tolérance), 73 % des patientes ont été traitées pendant plus de 2 ans et 22 % des patientes plus de 4 ans. La

durée médiane de suivi était de 30 mois pour l'ensemble létrozole et tamoxifène.

Les effets indésirables suspectés comme étant reliés au traitement à l'étude ont été rapportés chez 78 % des patientes traitées par le létrozole et chez 73 % des patientes traitées par le tamoxifène. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec Fémara ont été les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les arthralgies, la prise de poids et les nausées. Parmi ces effets, seules les arthralgies ont présenté une fréquence significativement supérieure dans le groupe Fémara par rapport au tamoxifène (20 % versus 13 % pour le tamoxifène). Le traitement par Fémara a été associé à un risque plus élevé d'ostéoporose (2,2 % versus 1,2 % avec le tamoxifène). Globalement, indépendamment de la causalité, les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires à tout moment après la randomisation ont été rapportés en proportion équivalente chez les patientes dans l'ensemble des groupes de traitement (10,8 % pour le létrozole et 12,2 % pour le tamoxifène). Parmi ces événements, les événements thromboemboliques ont été significativement moins fréquents avec Fémara (1,5 %) par rapport au tamoxifène (3,2 %) ( $P < 0,001$ ), alors que l'insuffisance cardiaque a été significativement plus fréquemment rapportée avec Fémara (0,9 %) par rapport au tamoxifène (0,4 %) ( $P = 0,006$ ). Parmi les patientes qui présentaient une valeur normale à l'entrée dans l'étude du taux sérique de cholestérol total, des augmentations du cholestérol total supérieures à 1,5 fois la normale ont été observées chez 5,4 % des patientes du bras Fémara comparé à 1,1 % des patientes du bras tamoxifène.

### **Prolongation du traitement adjuvant**

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été menée chez plus de 5100 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs positifs ou inconnus, et qui en rémission à la fin d'un traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 à 6 ans) ont été randomisées soit dans le bras Fémara soit dans le bras placebo.

L'analyse primaire menée avec un suivi médian d'environ 28 mois (25 % des patientes avaient été suivies pendant au moins 38 mois) a montré que Fémara a réduit de 42 % le risque de rechute par comparaison au placebo (Hazard ratio 0,58 ;  $P = 0,00003$ ). Le bénéfice statistiquement significatif en terme de survie sans récurrence (DFS – disease free survival) en faveur du létrozole a été observé quel que soit le statut ganglionnaire – ganglions négatifs, Hazard ratio 0,48,  $P = 0,002$  ; ganglions positifs, Hazard ratio 0,61,  $P = 0,002$ .

Pour le critère secondaire de survie globale (SG), 113 décès au total ont été rapportés (51 avec Fémara, 62 avec placebo). Au total, il n'y a pas eu de différence significative de la survie globale entre les deux traitements (Hazard ratio 0,82 ;  $P = 0,29$ ).

Après la levée d'aveugle, les patientes du groupe placebo pouvaient être traitées par Fémara si elles le souhaitaient. Plus de 60 % de patientes du groupe placebo éligibles à un traitement par Fémara ont choisi d'être traitées par Fémara (patientes traitées dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein mais de façon tardive). Les patientes qui ont reçu Fémara après le placebo avaient terminé leurs 5 ans de traitement par tamoxifène depuis une durée médiane de 31 mois (14 à 79 mois).

Une analyse actualisée des données en intention de traiter (ITT – Intent to treat) a été menée avec un suivi médian de 49 mois environ. Dans le groupe Fémara, au moins 30 % des patientes ont reçu le traitement pendant 5 ans et 59 % ont reçu au moins 4 ans de traitement. L'analyse actualisée de la survie sans récurrence a montré que Fémara réduisait significativement le risque de rechute du cancer du sein par comparaison au placebo (Hazard ratio 0,68 ; 95 % IC 0,55 ; 0,83 ;  $P = 0,0001$ ). Fémara réduisait également significativement le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral invasif

de 41 % par comparaison au placebo (odds ratio 0,59 ; 95 % IC 0,36 ;0,96 ; $P = 0,03$ ). Il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans récurrence à distance et sur la survie globale.

Les résultats actualisés (durée médiane de suivi de 40 mois) de la sous étude sur la densité minérale osseuse (DMO) (226 patientes incluses) ont montré qu'à 2 ans, les patientes ayant reçu le létrozole présentaient, par rapport à la valeur initiale, une diminution médiane plus forte de la DMO de la hanche (de 3,8% contre 2,0 % dans le groupe placebo,  $P = 0,012$ , ajusté en fonction du traitement par bisphosphonates,  $P = 0,018$ ). Les patientes ayant reçu le létrozole ont été associées à une plus forte diminution de la DMO lombaire, cependant non significative.

Un apport supplémentaire en calcium et en vitamine D était obligatoire dans la sous étude de la DMO.

Les résultats actualisés (durée médiane de suivi 50 mois) de la sous étude sur le profil lipidique (347 patientes incluses) n'ont pas montré de différence significative entre les groupes Fémara et placebo sur le taux de cholestérol total et sur les différentes fractions lipidiques.

Avec l'analyse actualisée de l'étude principale, 11,1 % des patientes du groupe Fémara ont présenté des événements cardiovasculaires au cours du traitement par comparaison à 8,6 % dans le groupe placebo avant la possibilité de prendre du Fémara. Ces événements comprenaient : l'infarctus du myocarde (Fémara 1,3 %, placebo 0,9 %) ; un angor nécessitant une intervention chirurgicale (Fémara 1 %, placebo 0,8 %) ; l'apparition ou l'aggravation d'un angor (Fémara 1,7 % versus placebo 1,2 %) ; des événements thromboemboliques (Fémara 1,0 % versus placebo 0,6 %) et des accidents vasculaires cérébraux (Fémara 1,7 % versus placebo 1,3 %).

Aucune différence significative n'a été observée sur les scores globaux physique et mental, suggérant qu'au total, le létrozole n'aggrave pas la qualité de vie par rapport au placebo. Des différences en faveur du placebo ont été observées lors de l'évaluation des patientes particulièrement sur les mesures de la fonction physique, des douleurs physiques, de la vitalité, et des items sexuels et vaso-moteurs. Bien que ces différences soient statistiquement significatives, elles sont considérées comme n'étant pas cliniquement pertinentes.

### **Traitement de première intention**

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé létrozole (Fémara) 2,5 mg et tamoxifène 20 mg en traitement de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. Chez 907 patientes, létrozole est supérieur au tamoxifène en terme de durée de survie sans progression (critère principal), de réponse objective, de temps jusqu'à échec du traitement et de bénéfice clinique.

Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 1 :

**Tableau 1 Résultats du suivi médian de 32 mois**

Variable	Statistique	Létrozole n = 453	Tamoxifène n = 454
Durée de survie sans progression	Médiane  (95 % IC pour la médiane) Hazard ratio (95 % IC pour le Hazard ratio) <i>p</i>	9,4 mois  (8,9 ; 11,6 mois)  0,78 (0,62 ; 0,83)  < 0,0001	6,0 mois  (5,4 ; 6,3 mois)
Réponse objective (RC + RP)	(RC + RP)  (95 % IC pour le taux) Odds ratio (95 % IC pour Odds ratio) <i>p</i>	145 (32 %)  (28, 36 %) 1,78 (1,32 ; 2,40)  0,0002	95 (21 %)  (17, 25 %)
Bénéfice clinique	(RC + RP + PC ≥ 24 semaines) Odds ratio (95 % IC pour Odds ratio) <i>p</i>	226 (50 %)  1,62 (1,24 ; 2,11)  0,0004	173 (38 %)
Délai avant échec du traitement	Médiane  (95 % pour médiane) Hazard ratio (95 % IC pour Hazard ratio) <i>p</i>	9,1 mois  (8,6 ; 9,7 mois)  0,73 (0,64 ; 0,84)  < 0,0001	5,7 mois  (3,7 ; 6,1 mois)

La durée de survie sans progression était significativement plus longue, et le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour létrozole par rapport au tamoxifène dans la population des patientes ayant des tumeurs avec récepteurs inconnus et dans la population des patientes avec des récepteurs positifs. De façon similaire, la durée de survie sans progression était significativement plus élevée pour létrozole quelle que soit l'administration préalable ou non d'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène. La durée de survie sans progression était significativement plus longue pour létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression était pratiquement deux fois plus longue pour létrozole chez les patientes ayant une atteinte des tissus mous uniquement (médiane de 12,1 mois pour létrozole, 6,4 mois pour tamoxifène) et chez les patientes ayant des métastases viscérales (médiane de 8,3 mois pour létrozole, 4,6 mois pour tamoxifène). Le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour létrozole chez les patientes avec atteintes de tissus mous uniquement (50 % versus 34 % pour

létrozole et tamoxifène, respectivement), et pour les patientes avec des métastases viscérales (28 % létrozole versus 17 % tamoxifène).

Dans le protocole de l'étude il était prévu de proposer aux patientes en progression soit de passer en cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes ayant participé au cross-over, ont reçu 36 mois de traitement. Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par létrozole suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de létrozole.

Le traitement de première ligne chez les patientes ayant un cancer du sein à un stade avancé par létrozole a permis d'obtenir une survie globale médiane de 34 mois comparée à 30 mois avec le tamoxifène (logrank test  $p = 0,53$ , non significatif). Létrozole était associé à une meilleure survie jusqu'à au moins 24 mois. Le taux de survie à 24 mois était de 64 % pour le groupe traité par létrozole contre 58 % pour le groupe traité par le tamoxifène. L'absence d'un avantage du létrozole sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude qui proposait un cross-over.

La durée du traitement par hormonothérapie (délai avant recours à la chimiothérapie) était significativement plus longue avec létrozole (médiane 16,3 mois, 95 % IC 15 à 18 mois) par rapport au tamoxifène (médiane 9,3 mois, 95 % IC 8 à 12 mois) (logrank  $p = 0,0047$ ).

### **Traitement de seconde intention**

Deux essais cliniques contrôlés ont été réalisés comparant deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg), respectivement, à l'acétate de mégestrol et à l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé antérieurement traité par antiestrogènes.

La durée de survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre létrozole 2,5 mg et l'acétate de mégestrol ( $p = 0,07$ ). Des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du létrozole 2,5 mg comparé à l'acétate de mégestrol en terme de taux de réponse tumorale objective globale (24 % versus 16 %,  $p = 0,04$ ) et en terme de temps jusqu'à échec du traitement ( $p = 0,04$ ). La survie globale n'est pas significativement différente entre les 2 bras ( $p = 0,2$ ).

Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre létrozole 2,5 mg et aminoglutéthimide n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,06$ ). Létrozole 2,5 mg était statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide en terme de survie sans progression ( $p = 0,008$ ), de survie jusqu'à échec du traitement ( $p = 0,003$ ) et de survie globale ( $p = 0,002$ ).

### **Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

Le létrozole est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif (biodisponibilité moyenne absolue : 99,9 %). L'ingestion d'aliments diminue légèrement la vitesse d'absorption ( $t_{\max}$  médian : 1 heure à jeun versus 2 heures en postprandial ; et  $C_{\max}$  moyenne :  $129 \pm 20,3$  nmol/l à jeun versus  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (AUC). Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption étant considéré comme non pertinent sur le plan clinique, le létrozole peut donc être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

#### **Distribution**

La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est de 60 % environ et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole au niveau des hématies représente 80 % environ de la concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au produit inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### **Métabolisme et élimination**

La clairance métabolique en un métabolite carbinol dépourvu d'action pharmacologique est la principale voie d'élimination du létrozole ( $Cl_m = 2,1$  l/h) mais elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 se sont avérés capables de transformer le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du létrozole. Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué à des volontaires ménopausées saines,  $88,2 \pm 7,6$  % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et  $3,8 \pm 0,9$  % dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures ( $84,7 \pm 7,8$  % de la dose) ont été attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9 % à deux métabolites non identifiés et 6 % au létrozole inchangé.

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 jours. Après une administration quotidienne de 2,5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après une dose unique de 2,5 mg, et sont environ 1,5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après une dose unique, ce qui indique une légère non-linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne à la dose de 2,5 mg. Les taux d'équilibre étant constants dans le temps, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du létrozole.

L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.

### **Groupes particuliers de patientes**

Lors d'une étude menée auprès de 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine des 24 heures allant de 9 à 116 ml/min), aucun effet n'a été retrouvé sur la pharmacocinétique du létrozole après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg.

Lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'AUC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatocellulaire modérée (Child-Pugh score B) ont été de 37 % supérieures à celles des sujets normaux, mais sont restées dans les limites des valeurs observées chez les sujets à fonction hépatique normale. Dans une étude comparant la pharmacocinétique de létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie sévère avec insuffisance hépatocellulaire sévère (Child-Pugh score C), à des volontaires sains (N=8), l'AUC et la demi-vie augmentent respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi Fémara devra être administré avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes.

### **Données de sécurité précliniques**

De nombreuses études de sécurité précliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité générale ou vis-à-vis d'organes cible.

Le létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses atteignant 2000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Lors d'études de toxicité par administration répétée menées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés ont pu être attribués à l'action pharmacologique du produit. La dose dénuée d'effet indésirable a été de 0,3 mg/kg pour les deux espèces.

Les études *in vitro* et *in vivo* du potentiel mutagène du létrozole n'ont mis en évidence aucune génotoxicité.

Lors d'une étude de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une moindre incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée avec toutes les doses de létrozole.

L'administration orale du létrozole à des rates gestantes a provoqué une légère augmentation de l'incidence des malformations foetales chez ces animaux traités. Cependant, il n'a pas pu être démontré si cela était une conséquence des propriétés pharmacologiques (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ou d'un effet propre du létrozole (voir recommandations dans les rubriques Contre-indications et Grossesse et allaitement).

Les observations précliniques se sont limitées à celles prévisibles, liées à l'effet pharmacologique du produit, et constituent le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Durée de conservation**

5 ans.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité et à conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Liste I

AMM 341 474-2 (1996, révisée 3.03.09) - Prix : 136,85 euros - Boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Remb. Séc. Soc. à 100 % - Agréé Collect.

**Novartis Pharma S.A.S**

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».*