

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

*létrozole***FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 341 474 2 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	L02BG04 (inhibiteur de l'aromatase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« · Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.</p> <p>· Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans.</p> <p>· Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.</p> <p>· Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 27/07/1996 (procédure de reconnaissance mutuelle) ; Rectificatifs (modifications de RCP) : 29/04/2013 et 27/06/2014 (cf. tableau face/face en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapie endocrine L02B Antihormones et apparentés L02BG Inhibiteur de l'aromatase L02BG04 létrozole

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/03/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 20/10/2010, la Commission a considéré que le SMR de FEMARA restait important dans les indications de l'AMM.

Pour information, suite à une procédure d'harmonisation européenne¹ FEMARA a obtenu le 29/04/2013 l'extension d'indication suivante « traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée ». L'examen de FEMARA dans cette nouvelle indication fait l'objet d'un avis séparé.

¹ Assessment report n°EMA/247448/2012 22/05/2012.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le 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 après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.
- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

Le laboratoire a fourni les données de suivi en ouvert à 8 ans, d'une étude de phase III randomisée, double aveugle, dont l'objectif a été de comparer l'efficacité du létrozole et du tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein RH+ chez la femme ménopausée². Les résultats inhérents aux critères de jugement prévus au protocole ont déjà été analysés par la Commission dans ses avis du 03/01/2007 et du 20/10/2010.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Autres indications de l'AMM.

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité dans les autres indications de l'AMM.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 01/11/2008 au 31/10/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2014), FEMARA a fait l'objet de 130 813 prescriptions, majoritairement dans les tumeurs malignes du sein (78% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3 4 5 6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/10/2010, la place de FEMARA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

² Regan M et al. Evaluating letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomized clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2012; 12: 1101-08

³ Senkus E et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: V8-V30.

⁴ NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Breast cancer. 2014.

⁵ Burstein H et coll. American Society of Clinical Oncology Practice Guideline : Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 ;32:2255-69.

⁶ NICE Clinical Guideline. Early and Locally Advanced Breast Cancer. 2014

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/10/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première ou deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FEMARA reste **important** dans :

- le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs ;
- la prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans ;
- le traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée ;
- et le traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

Pour rappel l'extension d'indication « traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée » fait l'objet d'une évaluation dans un avis séparé.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
2. Composition qualitative et quantitative	Létrozole 2,5 mg pour un comprimé pelliculé Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Létrozole 2,5 mg pour un comprimé pelliculé. Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de létrozole. Chaque comprimé contient 61,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. Forme pharmaceutique	Comprimés pelliculés. Comprimé pelliculé, jaune foncé, rond, faces légèrement biconvexes, bords biseautés. Le comprimé est gravé sur les 2 faces "FV" sur l'une et "CG" sur l'autre.	Comprimés pelliculés. Comprimé pelliculé, jaune foncé, rond, faces légèrement biconvexes, bords biseautés. Le comprimé est gravé sur les 2 faces "FV" sur l'une et "CG" sur l'autre. sur une face sur l'une et "CG" sur l'autre.
4.1 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 létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. • Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le 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 après rechute ou progression chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes. • Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée. <p>L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.</p>
4.2 Posologie et mode d'administration	<u>Adultes et patientes âgées</u> La dose recommandée de létrozole 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).	Posologie <i>Adultes et patientes âgées</i> La dose recommandée de létrozole FEMARA est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée. Chez les patientes ayant une maladie à un stade présentant un cancer du sein avancé ou métastatique , le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression documentée manifeste de la tumeur. En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le traitement par Fémara doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à rechute de la maladie, selon ce qui survient en premier.

	<p>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.</p> <p><u>Enfants</u> Sans objet.</p> <p><u>Insuffisance hépatique et/ou rénale</u> 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 rubriques 4.4 et 5.2).</p>	<p>En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrazole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>En traitement néoadjuvant, le traitement par Fémara peut être poursuivi pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction tumorale optimale. En cas de réponse insuffisante, il convient d'arrêter le traitement par Fémara, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.</p> <p><u>Enfants Population pédiatrique</u> Sans objet. L'utilisation de Fémara n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents. La sécurité et l'efficacité de Fémara chez les enfants et adolescents jusqu'à 17 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.</p> <p><u>Insuffisance hépatique et/ou rénale Insuffisance rénale</u> Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 10 ml/min. Il n'existe pas de données suffisantes pour les cas d'insuffisance rénale où la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques)</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> Aucune adaptation posologique de Fémara n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Il n'existe pas de données suffisantes chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Une surveillance étroite s'impose chez ces patientes (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p><u>Mode d'administration</u> Fémara doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients. • Préménopause. • Grossesse, allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au principe actif à la substance active ou à l'un ou l'autre des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Pré ménopause.* • Grossesse (voir rubrique 4.6), • Allaitement (voir rubriques 4.6)
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>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.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> 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</p>	<p><u>Statut ménopausique</u> Chez les patientes dont le statut ménopausique semble incertain, les taux sériques de LH (hormone lutéinisante), de FSH (hormone folliculo-stimulante), et/ou d'estradiol doivent être mesurés avant d'initier d'instaurer le traitement afin d'établir clairement le statut ménopausique par Fémara. Seules les femmes ayant un statut endocrinien de ménopause doivent recevoir Fémara.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> Fémara n'a pas été étudié chez un effectif nombre est était suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est est était inférieure à 30 10 ml/min. Le rapport</p>

	<p>bénéfice/risque doit être considéré avec précaution avant l'administration de Fémara chez ces patientes.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> 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 rubrique 5.2).</p> <p><u>Effet osseux</u> 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.</p> <p>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.</p>	<p>bénéfice/risque doit être considéré examiné avec précaution chez ces patientes avant l'administration de Fémara chez ces patientes.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> L'exposition systémique et la demi-vie terminale ont été multipliées par 2 environ chez des patientes qui présentaient: insuffisance hépatique sévère (classe C de Child -Pugh score C) par rapport aux volontaires sains. Ces patientes doivent donc être surveillées étroitement (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Effet osseux</u> 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 élevé d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la leur densité minérale osseuse par ostéodensitométrie avant de débiter le traitement adjuvant ou la prolongation du traitement adjuvant et selon les recommandations en vigueur. Le développement d'une ostéoporose devra être recherchée et devront être surveillé 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. Le traitement ou la prophylaxie de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et étroitement surveillé. En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé en fonction du profil de tolérance de la patiente (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).</p> <p><u>Autres mises en garde</u> L'administration concomitante de Fémara avec le tamoxifène, avec d'autres anti-estrogènes ou avec des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car ces médicaments peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole (voir rubrique 4.5).</p> <p>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.</p>
4.5 Interaction avec d'autres	<p>Les études cliniques d'interaction ont montré que l'administration concomitante de Fémara avec la cimétidine et la warfarine ne provoque</p>	<p>Le létrozole est métabolisé en partie par le CYP2A6 et le CYP3A4. La cimétidine, un inhibiteur faible non spécifique des isoenzymes du CYP450, n'a</p>

<p>médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>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.</p> <p><i>In vitro</i>, 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.</p>	<p>pas modifié les concentrations plasmatiques de létrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP450 n'est pas connu.</p> <p>A ce jour, il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation de Fémara en association avec des œstrogènes ou d'autres agents anticancéreux autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres anti-œstrogènes ou les traitements contenant des œstrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole. De plus, il a été montré que l'administration concomitante de tamoxifène et de létrozole entraînait une diminution importante des concentrations plasmatiques de létrozole. L'association concomitante du létrozole avec le tamoxifène, avec d'autres anti-œstrogènes ou avec des œstrogènes doit être évitée.</p> <p><i>In vitro</i>, le létrozole inhibe est un inhibiteur de l'isoenzyme 2A6 et modérément de l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 et modérément de l'isoenzyme 2C19, cependant la pertinence clinique de cette inhibition est inconnue. Néanmoins, il conviendra d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments dont la biodisponibilité l'élimination dépend principalement essentiellement de ces isoenzymes et dont l'index la marge thérapeutique est étroite (par exemple : phénytoïne, clopidogrel).</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>	<p><u>Femme avec un statut pérимénopausique ou fertiles</u> 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 pérимénopause ou ont été récemment ménopausées) jusqu'à ce que le statut de femme ménopausée soit complètement établi (voir rubriques 4.4 et 5.3).</p> <p><u>Grossesse</u> Fémara est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubriques 4.3 et 5.3)</p> <p><u>Allaitement</u> Fémara est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).</p>	<p><u>Femme avec un statut pérимénopausique ou fertiles en pérимénopause ou en âge de procréer</u> Fémara ne doit être utilisé que chez les femmes dont la ménopause est clairement confirmée (voir rubrique 4.4). Des cas de reprise de la fonction ovarienne malgré un statut de ménopause confirmée avant le traitement ayant été rapportés pendant le traitement par Fémara, le médecin doit discuter d'une contraception appropriée si nécessaire.</p> <p><u>Grossesse</u> Compte tenu des données cliniques disponibles, incluant des cas isolés d'anomalies congénitales (coalescence des petites lèvres, ambigüité des organes génitaux), Fémara peut provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Fémara est contre-indiqué chez la femme enceinte pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3)</p> <p><u>Allaitement</u> On ne sait pas si le létrozole et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Fémara est contre-indiqué chez la femme qui allaite pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Fécondité</u> L'action pharmacologique du létrozole consiste à diminuer la synthèse d'œstrogènes par inhibition de l'aromatase. Chez les femmes non ménopausées, l'inhibition de la synthèse d'œstrogènes entraîne par rétrocontrôle une augmentation des taux de gonadotrophines (LH, FSH).</p>

		L'augmentation du taux de FSH stimule à son tour la croissance folliculaire et peut induire une ovulation.
4.7 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.	Fémara n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, 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.
4.8 Effets indésirables	<p>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).</p> <p>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).</p> <p>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/arthrite (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).</p> <p>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/arthrite (37,9% versus 26,8%) et</p>	<p>Résumé du profil de tolérance</p> <p>Les fréquences des effets indésirables observés avec Fémara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.</p> <p>Jusqu'à près d'un tiers des patientes en phase métastatique qui ont été traitées avec Fémara et approximativement 80 % des patientes qui ont reçu un traitement adjuvant ou un traitement adjuvant prolongé ont présenté des effets indésirables. La majorité de ces effets indésirables se sont produits au cours des premières semaines de traitement.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les bouffées de chaleur, l'hypercholestérolémie, les arthralgies, la fatigue, l'hyperhidration et les nausées.</p> <p>Les effets indésirables supplémentaires importants qui peuvent se produire avec Fémara sont les suivants : effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et des événements cardiovasculaires (y compris événements cérébrovasculaires et thromboemboliques). La catégorie de fréquence de ces effets indésirables est décrite dans le Tableau 1.</p> <p>Tableau des effets indésirables</p> <p>Les fréquences des effets indésirables observés avec Fémara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.</p> <p>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 :</p>

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 patientes du groupe placebo qui ont ensuite été traitées 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 :

Infections et infestations

Peu fréquent : Infections urinaires

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Peu fréquent : Douleurs tumorales (non applicable au traitement adjuvant et à la prolongation du traitement adjuvant)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Leucopénie

Effets métaboliques et nutritionnels

Fréquent : Anorexie, augmentation de l'appétit,

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 : $< 0,01\%$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables :

Infections et infestations

Peu fréquent : Infections urinaires

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Peu fréquent : Douleurs tumorales¹ (non applicable au traitement adjuvant et à la prolongation du traitement adjuvant)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Leucopénie

Affections système immunitaire

Indéterminée Réaction anaphylactique

Effets métaboliques et nutritionnels troubles du métabolisme et de la nutrition

	<p>hypercholestérolémie Peu fréquent : Œdème général</p> <p><u>Affections psychiatriques</u> Fréquent : Dépression Peu fréquent : Anxiété incluant nervosité, irritabilité</p> <p><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</p> <p><u>Affections oculaires</u> Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble</p> <p><u>Affections cardiaques</u> Peu fréquent : Palpitations, tachycardie</p> <p><u>Affections vasculaires</u> Peu fréquent : Thrombophlébites incluant thrombophlébites profondes et superficielles, hypertension, événements cardiaques ischémiques Rare : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Peu fréquent : Dyspnée, toux</p> <p><u>Affections gastrointestinales</u> Fréquent : Nausées, vomissements, dyspepsies, constipation, diarrhées Peu fréquent : Douleur abdominale, stomatite, bouche sèche</p> <p><u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Enzymes hépatiques augmentées</p>	<p>Très fréquent : hypercholestérolémie Fréquent : Anorexie, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie Peu fréquent : Œdème général</p> <p><u>Affections psychiatriques</u> Fréquent : Dépression Peu fréquent : Anxiété (incluant nervosité), irritabilité</p> <p><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</p> <p><u>Affections oculaires</u> Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble</p> <p><u>Affections cardiaques</u> Peu fréquent : Palpitations¹, tachycardie, événements cardiaques ischémiques (incluant apparition de novo ou aggravation d'un angor, angor nécessitant une intervention chirurgicale, infarctus du myocarde et ischémie myocardique)</p> <p><u>Affections vasculaires</u> Très fréquent : Bouffées de chaleur Fréquent : Peu fréquent : Hypertension Thrombophlébites (incluant thrombophlébites veineuses profondes et superficielles), hypertension, événements cardiaques ischémiques Rare : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Peu fréquent : Dyspnée, toux</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : Nausées, dyspepsies¹, constipation, douleur abdominale, diarrhées, vomissements Peu fréquent : Douleur abdominale, stomatite¹, bouche sèche</p> <p><u>Affections hépatobiliaires hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques augmentées Indéterminé : Hépatite</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hypersudation
Fréquent : Alopécie, rash incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse
Peu fréquent : Prurit, peau sèche, urticaire
Indéterminée Œdème de Quincke, réaction anaphylactique

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hypersudation
Fréquent : Alopécie, rash (incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse), **peau sèche**
Peu fréquent : Prurit, **peau sèche**, urticaire
Indéterminée **Œdème de Quincke, réaction anaphylactique, angioedème, épidermiolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe**

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : Arthralgies
Fréquent : Myalgies, douleurs osseuses¹, ostéoporose, fractures osseuses
Peu fréquent : Arthrite

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Saignement vaginal
Peu fréquent : **Saignement vaginal**, pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur du sein **mammaires**

Effets généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : **Bouffées de chaleur** Fatigue (incluant asthénie, **malaise**)
Fréquent : **Malaise**, œdème périphérique
Peu fréquent : **Œdème généralisé**, **Fièvre**, sécheresse des muqueuses, soif, **fièvre**

Investigations

Fréquent : Prise de poids
Peu fréquent : Perte de poids

Effets indésirables rapportés uniquement en phase métastatique

Certains effets indésirables ont été rapportés à des fréquences notablement différentes dans le cadre d'un traitement adjuvant. Les tableaux ci-dessous présentent des informations sur les différences significatives observées lors d'un traitement par Fémara versus tamoxifène en monothérapie et lors d'un traitement séquentiel par Fémara et tamoxifène :

Tableau 2 Traitement adjuvant par Fémara en monothérapie versus tamoxifène en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Fémara, taux d'incidence	Tamoxifène, taux d'incidence
--	--------------------------	------------------------------

Fracture	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Ostéoporose	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Evénements thromboemboliques	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Infarctus du myocarde	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Hyperplasie de l'endomètre / cancer de l'endomètre	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)
Remarque : Durée médiane de traitement : 60 mois. Evénements indésirables rapportés pendant la période de traitement plus 30 jours après l'arrêt du traitement. Les pourcentages entre parenthèses indiquent les fréquences à tout moment après la randomisation, incluant la période après le traitement à l'étude. La durée médiane de suivi a été de 73 mois.		

Tableau 3 Traitement séquentiel versus Fémara en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Fémara en monothérapie	Fémara ->tamoxifène	Tamoxifène ->Fémara
Fractures	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Hyperplasies de l'endomètre	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hypercholestérolémie	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Bouffées de chaleur	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Saignements vaginaux	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Significativement inférieure avec Fémara en monothérapie ** Significativement supérieure avec Fémara en monothérapie			
Remarque : événements indésirables rapportés pendant le traitement ou pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement			

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables cardiaques

Dans le cadre du traitement adjuvant, en plus des données présentées dans le Tableau 2, les événements indésirables suivants ont été rapportés respectivement pour Fémara et le tamoxifène (durée de traitement médiane : 60 mois plus 30 jours) : angor nécessitant une intervention chirurgicale (1,0 % versus 1,0 %), insuffisance cardiaque (1,1 % versus 0,6 %), hypertension (5,6 % versus 5,7 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (2,1 % versus 1,9 %).

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, respectivement pour Fémara (durée médiane de traitement : 5 ans) et le placebo (durée médiane de

		<p>traitement : 3 ans) ont été rapportés : angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % versus 0,6 %), apparition ou aggravation d'un angor (1,4 % versus 1,0 %), infarctus du myocarde (1,0 % versus 0,7 %), événement thromboembolique* (0,9 % versus 0,3 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire* (1,5 % versus 0,8 %).</p> <p>Les événements marqués d'un * ont été significativement différents dans les deux bras de traitement.</p> <p>Effets indésirables osseux</p> <p>Se reporter au Tableau 2 pour les données concernant les événements indésirables osseux dans le cadre d'un traitement adjuvant.</p> <p>Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'incidence de fractures ou d'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par Fémara (fractures : 10,4 %, ostéoporose : 12,2 %) que chez les patientes du bras placebo (respectivement 5,8 % et 6,4 %). La durée médiane de traitement a été de 5 ans pour Fémara contre 3 ans pour le placebo.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
4.9 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.	Des cas isolés de surdosage ont été observés avec Fémara. On ne connaît aucun traitement spécifique d'un tel en cas de surdosage ; le traitement sera symptomatique et de soutien.
5.1 Propriétés pharmacologiques	<p>Inhibiteur enzymatique, Code ATC : L02 BG04</p> <p>Inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ; agent anticancéreux.</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Inhibiteur enzymatique, Code ATC : L02 BG04</p> <p>Inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ; agent anticancéreux.</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Traitements endocriniens. Antagonistes hormonaux et agents apparentés : inhibiteur de l'aromatase, code ATC : L02BG04.</p> <p>Effets pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p> <p>Chez la femme ménopausée saine en bonne santé, des doses uniques de 0,1 mg ; 0,5 mg 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.</p> <p>Chez les des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg diminuent ont diminué les concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone de 75</p>

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.

[...]

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-déoxycortisol, 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.

Traitement adjuvant

Une 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 : Fémara pendant 5 ans.

C : tamoxifène pendant 2 ans suivi de Fémara pendant 3 ans.

D : Fémara pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans.

Option 2:

A : tamoxifène pendant 5 ans.

B : Fémara pendant 5 ans.

- 95 % par rapport aux valeurs initiales, chez ~~l'ensemble des~~ toutes les 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~~ sont situés 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.

[...]

L'inhibition ~~par le létrozole~~ 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-déoxycortisol, de 17-hydroxy-progestérone ou d'ACTH, ni ~~au niveau~~ de l'activité de la rénine plasmatique, n'a été observée chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 à 5 mg. ~~Une~~ Un test de stimulation par l'ACTH réalisée ~~au bout de~~ après 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 mg ; 0,25 mg ; 0,5 mg ; 1 mg ; 2,5 mg ; et 5 mg n'a ~~indiqué~~ mis en évidence 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) n'a été observé chez ~~les des~~ femmes ménopausées saines en bonne santé après des doses uniques de 0,1 mg ; 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole, ~~ni au niveau de~~ même aucune modification des concentrations plasmatiques d'androstènedione n'a été observée chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes androgéniques. [...]

Traitement adjuvant

Etude BIG 1-98

~~Une~~ L'étude BIG 1-98 était une étude multicentrique, en double aveugle, a été menée ~~chez~~ dans laquelle 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 :~~ ont été randomisées selon l'un des traitements suivants : A. tamoxifène pendant 5 ans ; B. Fémara pendant 5 ans ; C. tamoxifène pendant 2 ans suivi de Fémara pendant 3 ans ; D. Fémara pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans maladie (SSM) ; les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le délai de survenue de métastases à distance (DMD), la survie sans maladie à distance (SSMD), la survie globale (SG), la survie sans maladie systémique (SSMS), le développement d'un cancer du sein controlatéral invasif et le délai de survenue d'une récurrence de cancer du sein.

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 prédéfinis. 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

Résultats d'efficacité après un suivi médian de 26 mois et 60 mois

Le Tableau 4 présente les résultats de l'analyse principale (PCA - Primary Core Analysis) basée sur les données issues des bras de traitement en monothérapie (A et B) et des données issues des bras de traitement séquentiel (C et D) après une durée médiane de traitement de 24 et 32 mois et une durée de suivi médian de 26 et 60 mois.

Les taux de survie sans maladie (DFS) à 5 ans ont été de 84 % pour Fémara et de 81,4 % pour le tamoxifène.

Tableau 4 Analyse principale : survie sans maladie et survie globale, après un suivi médian de 26 mois et un suivi médian de 60 mois (population en intention de traiter)

	Analyse principale					
	Suivi médian de 26 mois			Suivi médian de 60 mois		
	Fémara N = 4003	Tamoxifène N = 4007	HR ¹ (95 % IC) P	Fémara N = 4003	Tamoxifène N = 4007	HR ¹ (95 % IC) P
Survie sans maladie (critère principal) – événements (définition du protocole ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Survie globale (critère secondaire) Nombre de décès	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

¹ Test de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

² Événements de survie sans maladie : récurrence locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès de toute cause sans antécédent de cancer

Résultats après une durée de suivi médian de 96 mois (bras de traitement en monothérapie uniquement)

L'analyse des bras de traitement en monothérapie (MAA - Monotherapy Arms Analysis) apportant une actualisation à long terme de l'efficacité de Fémara en monothérapie par rapport au tamoxifène en monothérapie (durée médiane du traitement adjuvant : 5 ans) est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5 Analyse des bras de traitement en monothérapie : survie sans maladie et survie globale après un suivi médian de 96 mois (population en intention de traiter)

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)

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

	Fémara N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Hazard ratio ¹ (95 % IC)	Valeur P
Événements de survie sans maladie (critère principal) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Délai de survenue de métastases à distance (critère secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Survie globale (critère secondaire) – décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analyse censurée de la survie sans maladie ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Analyse censurée de la survie globale ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ Test de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

² Événements de survie sans maladie : récurrence locorégionale, métastases à distance, cancer du sein contralatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès de toute cause sans antécédent de cancer

³ Observations dans le bras tamoxifène censurées au moment du passage sélectif au létrozole

Analyse des traitements séquentiels (ATS)

L'analyse des traitements séquentiels (ATS) est relative à la seconde question principale de l'étude BIG 1-98, à savoir si le traitement séquentiel par le tamoxifène et le létrozole serait supérieur à la monothérapie. Il n'a pas été observé de différences significatives entre le traitement séquentiel et la monothérapie en termes de survie sans maladie (DFS), de survie globale (OS), de survie sans maladie systémique (SDFS) ou de survie sans métastases à distance (DDFS) (Tableau 6).

	N	Nombre d'événements ¹	Hazard ratio ²	(97,5 % intervalle de confiance)	Modèle de Cox Valeur P
[Létrozole→] Tamoxifène	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Létrozole	1464	249			

¹ Définition du protocole, incluant les secondes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein, après le changement de traitement / au-delà de deux ans

² Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie

Les comparaisons par paires des analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation n'ont montré aucune différence significative en termes de survie sans maladie, de survie globale, de survie sans maladie systémique ou de survie sans métastases à distance (Tableau 7).

Tableau 7 Analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation pour la survie sans maladie (population en intention de traiter des

analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation)

	Létrozole → Tamoxifène	Létrozole
Nombre de patientes	1540	1546
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	236	248
Hazard ratio ¹ (99 % IC)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Létrozole → Tamoxifène	Tamoxifène²
Nombre de patientes	1540	1548
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	236	
Hazard ratio ¹ (99 % IC)	0,87 (0,69, 1,09)	

¹ Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

² 624 (40 %) patientes sont passées sélectivement au létrozole après la levée de l'aveugle sur le bras tamoxifène en 2005

Etude D2407

L'étude D2407 est une étude de sécurité post-AMM multicentrique, randomisée en ouvert, visant à comparer les effets du traitement adjuvant par le létrozole et le tamoxifène sur la densité minérale osseuse (DMO) et le profil lipidique sérique. Au total, 262 patientes ont été randomisées pour recevoir le létrozole pendant 5 ans ou le tamoxifène pendant 2 ans puis le létrozole pendant 3 ans.

À 24 mois, on a observé une différence statistiquement significative sur le critère principal d'évaluation : la DMO au niveau du rachis lombaire (L2-L4) a montré une diminution médiane de 4,1 % dans le bras létrozole contre une augmentation médiane de 0,3 % dans le bras tamoxifène.

Aucune patiente avec une DMO initiale normale n'a développé d'ostéoporose pendant les 2 ans de traitement et 1 seule patiente avec une ostéopénie initiale (T score de -1,9) a développé une ostéoporose au cours de la période de traitement (évaluation par revue centrale).

Les résultats de la DMO au niveau de la hanche totale ont été comparables à ceux du rachis lombaire, mais moins marqués.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements en ce qui concerne l'incidence de fractures : 15 % dans le bras létrozole et 17 % dans le bras tamoxifène.

Dans le bras tamoxifène, le taux médian de cholestérol total a diminué de 16 % après 6 mois par rapport à la valeur initiale et cette diminution a été maintenue à chaque visite jusqu'au 24ème mois. Dans le bras létrozole, les taux de cholestérol total ont été relativement stables au cours du temps, avec une différence statistiquement significative en faveur du tamoxifène à chaque temps d'évaluation.

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, $P = 0,002$.

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 ; $P = 0,0004$). Fémara réduisait également significativement le risque de survenue d'un cancer du

Prolongation du traitement adjuvant (MA-17)

Au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (MA-17), plus de 5 100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs positifs ou inconnus et ayant terminé un traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 à 6 ans) ont été randomisées pour recevoir soit Fémara soit un placebo pendant 5 ans.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie, définie comme le délai entre la randomisation et la survenue de récurrence loco-régionale, de métastases à distance ou de cancer du sein controlatéral.

La première analyse intermédiaire prévue, menée après un suivi médian d'environ 28 mois (25 % des patientes ayant été suivies pendant au moins 38 mois), a montré que Fémara avait significativement réduit le risque de récurrence du cancer du sein de 42 % en comparaison avec le placebo (HR 0,58 ; 95 % IC 0,45, 0,76 ; $P = 0,00003$). Le bénéfice en faveur du létrozole a été observé quel que soit le statut ganglionnaire. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de survie globale : (Fémara 51 décès ; placebo 62 ; RR 0,82 ; IC à 95 % 0,56, 1,19).

Par conséquent, l'aveugle a été levé après la première analyse intermédiaire et l'étude a été poursuivie en ouvert ; les patientes du bras placebo ont été autorisées à passer au traitement par Fémara pendant une durée allant jusqu'à 5 ans. Plus de 60 % des patientes éligibles (en rémission lors de la levée de l'insu) ont choisi de recevoir Fémara. L'analyse finale a inclus 1 551 femmes passées du placebo à Fémara après une durée médiane de 31 mois (intervalle 12 à 106 mois) suivant la fin du traitement adjuvant par le tamoxifène. La durée médiane de traitement par Fémara après le changement de traitement a été de 40 mois.

L'analyse finale conduite après un suivi médian de 62 mois a confirmé la réduction significative du risque de récurrence du cancer du sein avec Fémara.

Tableau 8 Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter modifiée)

	Suivi médian 28 mois			Suivi médian 62 mois ¹		
	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IC) ² Valeur P	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IC) ² Valeur P
Survie sans maladie						
Événements	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63, 0,89)
Taux de survie sans maladie à 4 ans	94,4 %	89,8 %		91,4 %	91,4 %	

soin 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.

Survie sans maladie, incluant les décès de toute cause

Evénements	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
Taux de survie sans maladie à 5 ans	90,5 %	80,8 %	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)

Métastases à distance

Evénements	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
------------	---------------	---------------	----------------------	----------------	----------------	----------------------

Survie globale

Décès	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
Décès ⁴	--	--	--	236 ^b (9,1 %)	170 ^b (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

¹ Lorsque l'aveugle de l'étude a été levé en 2003, 1 551 patientes du bras placebo (60 % des patientes éligibles au changement de traitement - c'est-à-dire indemnes de maladie) sont passées au létrozole après une période médiane de 31 mois après la randomisation. Les analyses présentées ici ignorent le changement de traitement sélectif.

² Stratifié en fonction du statut des récepteurs, du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie adjuvante antérieure.

³ Définition des événements de survie sans maladie selon le protocole : récurrence locorégionale, métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.

⁴ Analyse exploratoire, avec censure des durées de suivi à la date du changement de traitement (le cas échéant) dans le bras placebo.

⁵ Suivi médian de 62 mois.

⁶ Suivi médian jusqu'au changement de traitement (le cas échéant) de 37 mois.

Dans la sous-étude de l'étude MA-17 sur la densité minérale osseuse, au cours de laquelle une supplémentation concomitante en calcium et vitamine D était administrée, les diminutions de la DMO par rapport aux valeurs initiales ont été plus importantes avec Fémara qu'avec le placebo. La seule différence statistiquement significative a été observée à 2 ans et concernait la DMO à la hanche totale (diminution médiane de 3,8 % avec le létrozole versus 2,0 % avec le placebo).

Dans la sous-étude de l'étude MA-17 sur le profil lipidique, il n'y a pas eu de différences significatives entre le létrozole et le placebo sur le taux de cholestérol total ou sur les différentes fractions lipidiques.

Dans la sous-étude actualisée sur la qualité de vie, il n'a pas été observé de différences significatives entre les traitements sur le score total de la dimension

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 :

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) P	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 +)	(RC + RP)	145 (32 %)	95 (21 %)

physique ou sur le score total de la dimension mentale ou sur l'un des scores de domaine de l'échelle SF-36. Selon l'échelle MENQOL, le nombre de femmes gênées par les symptômes dus à la privation estrogénique -bouffées de chaleur et sécheresse vaginale (en général pendant la première année de traitement) a été significativement plus élevé dans le bras traité par Fémara que dans le bras recevant le placebo. Le symptôme le plus gênant pour les patientes dans les deux bras de traitement a été des douleurs musculaires, avec une différence statistiquement significative en faveur du placebo.

Traitement néoadjuvant

Une étude en double aveugle (P024) a été menée chez 337 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui ont été randomisées pour recevoir Fémara 2,5 mg pendant 4 mois ou le tamoxifène pendant 4 mois. Au début de l'étude, toutes les patientes présentaient des tumeurs de stade T2-T4c, N0-2, M0, ER+ et/ou PgR+ et aucune patiente n'était candidate à une chirurgie mammaire conservatrice. Sur la base de l'évaluation clinique, le taux de réponse objective a été de 55 % dans le bras Fémara versus 36 % dans le bras tamoxifène ($P < 0,001$). Ce résultat a été régulièrement confirmé par l'échographie (Fémara 35 % versus tamoxifène 25 %, $P = 0,04$) et la mammographie (Fémara 34 % versus tamoxifène 16 %, $P < 0,001$). Au total, une chirurgie mammaire conservatrice a été pratiquée chez 45 % des patientes du bras Fémara versus 35 % des patientes du bras tamoxifène ($P = 0,02$). Pendant la période de traitement préopératoire de 4 mois, l'évaluation clinique a montré une progression de la maladie chez 12 % des patientes traitées par Fémara et 17 % des patientes traitées par le tamoxifène.

Traitement de première intention

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé létrozole (Fémara) Fémara (létrozole) 2,5 mg et le 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, le létrozole est a été 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 4 9 :

Variable	Statistique	Létrozole Fémara n=453	Tamoxifène n=454
Durée de survie sans progression	Médiane (95 % IC pour la médiane) Hazard ratio (95 % IC pour le Hazard ratio) P	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 +)	(RC + RP)	145 (32 %)	95 (21 %)

RP)	(95 % IC pour le taux) Odds ratio (95 % IC pour odds ratio) P	(28, 36 %) 1,78 (1,32 ; 2,40) 0,0002	(17, 25 %)
Bénéfice clinique	(RC + RP + PC ≥24 semaines) Odds ratio (95 % IC pour odds ratio) P	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) P	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

RP)	(95 % IC pour le taux) Odds ratio (95 % IC pour odds ratio) P	(28, 36 %) 1,78 (1,32 ; 2,40) 0,0002	(17, 25 %)
-----	------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------	------------

La durée de survie sans progression était a été significativement plus longue, et le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour le 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 qu'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène ait été administrée ou non. La durée de survie sans progression était a été significativement plus longue pour le létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression était pratiquement deux fois plus longue pour létrozole a été de 12,1 mois pour Fémara et de 6,4 mois pour le tamoxifène chez les patientes ayant une atteinte des tissus mous uniquement (et la médiane de 12,1 8,3 mois pour létrozole Fémara, 6,4 mois pour le tamoxifène) 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 faire en cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes ayant ont participé au cross-over, ont reçu qui a duré pratiquement 36 mois de traitement. Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par létrozole Fémara suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de létrozole Fémara.

	<p>par du tamoxifène suivi de létrozole.</p> <p>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.</p> <p>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 $P=0.0047$).</p> <p>Traitement de seconde intention</p> <p>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.</p> <p>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 ($p = 0,2$).</p> <p>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 ($p = 0,002$).</p>	<p>Le traitement de première ligne par Fémara 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 de Fémara sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude qui proposait un cross-over.</p> <p>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 $P=0.0047$).</p> <p>Traitement de seconde intention</p> <p>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 préalablement traité par anti-estrogènes.</p> <p>La durée de survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre le 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 ($p = 0,2$).</p> <p>Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre le 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 ($p = 0,002$).</p> <p>Cancer du sein masculin</p> <p>L'utilisation de Fémara chez les hommes présentant un cancer du sein n'a pas été étudiée.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>[...] 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 + 20,3 nmol/l à jeun versus 98,7 + 18,6 nmol/l en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (AUC).</p> <p>[...] Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au produit inchangé.</p> <p>[...]</p> <p>Métabolisme et élimination</p> <p>[...] Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué à des volontaires ménopausées saines, 88,2 + 7,6 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et 3,8 + 0,9 % dans les</p>	<p>[...] 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 + 20,3 nmol/l à jeun versus 98,7 + 18,6 nmol/l en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (AUC ASC).</p> <p>[...] Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué au 14C, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au produit inchangé.</p> <p>[...]</p> <p>Métabolisme et élimination biotransformation</p> <p>[...] Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué au 14C à des volontaires ménopausées saines en bonne santé, 88,2 + 7,6 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et 3,8 + 0,9 %</p>

	<p>fèces. [...]</p> <p>L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole. <i>Groupes particuliers de patientes</i> [...]</p> <p>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 Fémaro devra être administré avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes.</p>	<p>dans les fèces [...]</p> <p><u>Populations spéciales</u> <i>Patientes âgées</i> L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.</p> <p>Groupes particuliers de patientes Insuffisance rénale [...] Insuffisance hépatique Lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'AUC l'ASC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatocellulaire présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B de 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 ayant comparé la pharmacocinétique de létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie sévère avec insuffisance hépatocellulaire hépatique sévère (classe C de Child-Pugh score C), à des volontaires sains (N=8), l'AUC l'ASC et la demi-vie augmentent ont augmenté respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi Fémaro devra être administré avec précaution chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes individuel.</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>	<p>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. [...]</p> <p>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. [...]</p> <p>Lors d'une étude de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. [...]</p> <p>L'administration orale du létrozole à des rates gestantes a provoqué une légère augmentation de l'incidence des malformations fœtales 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 4.3 et 4.6) [...]</p>	<p>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 cibles. [...]</p> <p>Lors d'études de toxicité par administration répétée 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. [...]</p> <p>Lors d'une étude de carcinogénicité de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. [...]</p> <p>Le létrozole s'est montré embryotoxique et fœtotoxique après administration orale de doses cliniquement pertinentes chez des rates et des lapines gestantes. Chez les rates portant des fœtus vivants, il a été observé une augmentation de l'incidence de malformations fœtales, incluant tête bombée et fusion des vertèbres cervicales/centrales. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence de malformations fœtales chez le lapin. On ne sait pas si cela était une conséquence indirecte des propriétés pharmacologiques (inhibition de la synthèse d'œstrogènes) ou un effet direct du médicament (voir rubriques 4.3 et 4.6). [...]</p>