

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrAPO-LETROZOLE**

**Comprimés de létrazole USP**

**2,5 mg**

**Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase;  
inhibiteur de la synthèse des œstrogènes;  
antinéoplasique**

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

**DATE DE PRÉPARATION :  
06 novembre 2017**

**Numéro de contrôle : 209731**

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	27
SURDOSAGE .....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	31
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>32</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	47
TOXICOLOGIE .....	52
RÉFÉRENCES .....	56
<b>PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS.....</b>	<b>58</b>

## **PrAPO-LETROZOLE**

Comprimés de létrazole USP

2.5 mg

### **PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

#### **SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés de 2,5 mg	Composés cellulosiques (cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose et méthylhydroxypropylcellulose), dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-LETROZOLE (létrazole) est indiqué :

- pour le traitement adjuvant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs.

L'efficacité clinique a été établie en raison d'une survie sans maladie supérieure à celle obtenue par le tamoxifène. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative sur le plan de la survie globale entre les deux traitements (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

- pour le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein postménopausique précoce, à récepteurs hormonaux positifs, après traitement adjuvant standard de tamoxifène d'environ 5 ans.

L'efficacité clinique a été établie en raison d'une survie sans maladie supérieure à celle obtenue par placebo dans l'ensemble de la population de l'étude, après un suivi médian de 28 mois. Toutefois, la survie globale observée dans l'ensemble de la population n'était pas significativement différente entre les 2 traitements, et on a observé davantage de décès chez les patientes sans atteinte ganglionnaire du groupe létrazole que chez celles du groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET ESSAIS CLINIQUES**).

- pour le traitement de première ligne du cancer du sein postménopausique avancé.
- pour le traitement hormonal du cancer du sein avancé/métastatique, en postménopause naturelle ou iatrogénique, en cas de progression de la maladie après traitement antiœstrogène.

**APO-LETROZOLE** n'est pas indiqué dans les cas de maladie avec récepteurs hormonaux négatifs.

## **Hommes**

L'emploi de létrazole chez les hommes atteints d'un cancer du sein n'a pas été étudié (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction sexuelle/reproduction).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité au létrazole, à d'autres inhibiteurs de l'aromatase ou à un ingrédient de la préparation ou du contenant. Pour la liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Femmes en préménopause (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Femmes enceintes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Femmes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Étant donné l'absence d'expérience clinique sur APO-LETROZOLE chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), le médicament ne doit pas être utilisé dans ce contexte.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

APO-LETROZOLE doit être prescrit et pris en charge par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

**APO-LETROZOLE augmente le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses.**

## **Généralités**

Les effets du létrazole sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, comme de la fatigue, des étourdissements et, peu fréquemment, de la somnolence ont été observés pendant le traitement avec létrazole, il est conseillé d'être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines tant que ces symptômes sont présents.

On doit éviter l'administration concomitante de létrazole avec du tamoxifène, d'autres antiœstrogènes ou des traitements contenant des œstrogènes, car ces substances peuvent nuire à l'efficacité du létrazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il faut évaluer avec soin les bienfaits et les risques avant de prescrire du létrazole comme traitement adjuvant prolongé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce présentant un faible risque de récidive. Au cours de l'étude MA-17, le risque de décès dans le sous-groupe de patientes dont les ganglions n'étaient pas atteints était environ 35 % plus élevé chez les patientes traitées par le létrazole que chez les patientes sous placebo après un suivi médian de 28 mois (risque relatif [RR] : 1,36; IC à 95 % : 0,68, 1,81) et de 62 mois (RR : 1,34; IC à 95 % : 0,99, 1,81) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

## Système cardiovasculaire

L'emploi de certains inhibiteurs de l'aromatase, y compris le létrazole, peut accroître le risque d'accidents cardiovasculaires (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Après une durée médiane de traitement de 25 mois au cours de l'étude BIG 1-98, la fréquence globale des accidents cardiovasculaires s'établissait à 10,1 % pour le létrazole et à 11,4 % pour le tamoxifène. La fréquence de l'insuffisance cardiaque était significativement plus élevée chez les patientes sous létrazole (0,8 % vs 0,3 % pour le tamoxifène) alors que la fréquence des manifestations thromboemboliques était significativement supérieure chez les patientes sous tamoxifène (3,0 % vs 1,2 % pour le létrazole). Un nombre plus élevé (écart non significatif) de cas d'infarctus du myocarde a été observé lors du traitement par le létrazole (20, 0,5 %) comparativement au tamoxifène (15, 0,4 %). C'est également le cas de l'hypertension (151, 3,8 % vs 137, 3,4 %), des accidents cardiovasculaires ischémiques (60, 1,5 % vs 55, 1,4 %) et des manifestations vasculaires cérébrales (55, 1,4 % vs 50, 1,3 %), ainsi que des accidents cardiaques mortels (18, 0,4 % vs 7, 0,2 %) et des accidents vasculaires cérébraux mortels (7, 0,2 % vs 5, 0,2 %), ces deux derniers ayant été signalés à n'importe quel moment après la répartition aléatoire, au terme d'un suivi médian de 30 mois (sans égard au traitement administré et à la survenue d'un événement cancéreux).

La fréquence globale des accidents cardiovasculaires (comprenant les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques) survenus durant l'étude BIG 1-98 après un traitement par le létrazole ou le tamoxifène d'une durée médiane de 60 mois s'et au cours d'un suivi médian de 96 mois établissait à 15,3 % et à 16,3 %, respectivement (différence non significative). En cours de traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de celui-ci, on a relevé un risque significativement plus élevé d'infarctus du myocarde chez les patientes sous létrazole que chez celles recevant le tamoxifène (1,0 vs 0,5 %; RR : 2,00; IC à 95 % : 1,00, 3,99) et un risque significativement moindre de manifestations thromboemboliques chez les patientes traitées par le létrazole que chez celles sous tamoxifène (2,1 % vs 3,6 %; RR : 0,57; IC à 95 % : 0,41, 0,80). Davantage de cas d'insuffisance cardiaque (augmentation non significative) ont été observés lors du traitement par le létrazole que durant le traitement par le tamoxifène (1,1 % vs 0,6 %; RR : 1,80; IC à 95 % : 0,96, 3,37).

Selon l'analyse actualisée des résultats de l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant prolongé, la fréquence globale des accidents cardiovasculaires (comprenant les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques) durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (durée médiane du traitement de 60 mois) était significativement plus élevée avec le létrazole (9,8 %) qu'avec le placebo (7,0 %) (RR : 1,39; IC à 95 % : 1,16, 1,67). Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire était plus élevé avec le létrazole (1,5 %) qu'avec le placebo (0,8 %) (RR : 1,86; IC à 95 % : 1,10, 3,16); il en était de même dans le cas des manifestations thromboemboliques, le risque signalé s'établissant à 0,9 % avec le létrazole et à 0,3 % pour le placebo (RR : 2,57; IC à 95 % : 1,19, 5,53) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Après un traitement d'une durée médiane de 60 mois, le nombre de décès survenus durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était légèrement plus élevé dans le groupe placebo (82/2577 [3,2 %]) que dans le groupe létrazole (77/2567 [3,0 %]), mais cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Parmi les 19 cas de mortalité d'origine cardiovasculaire observés dans le groupe placebo, 12 sont survenus dans le groupe des 1026

patientes qui n'avaient pas fait le passage au létrazole après la levée de l'insu, et 7 dans le groupe des 1551 patientes qui étaient passées au létrazole. Au total, 7 patientes sont mortes d'un AVC – 6 du groupe létrazole et 1 à la suite du passage du placebo au létrazole après la levée de l'insu.

### **Système endocrinien/métabolisme**

**Hyperlipidémie :** L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris létrazole, peut accroître la lipidémie. Au cours de l'étude sur le traitement adjuvant (BIG 1-98) d'une durée médiane de 60 mois, une hypercholestérolémie a été signalée chez 52,3 % des patientes traitées par létrazole comparativement à 28,6 % des patientes sous tamoxifène. Au cours d'une étude de faible envergure (D2407) visant à comparer le létrazole au tamoxifène comme traitement adjuvant pendant 2 ans, des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été observées entre les traitements à toutes les évaluations en ce qui concerne les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL et le rapport C-HDL:C-LDL. Des variations cliniquement significatives du taux de cholestérol total après 2 ans sont survenues plus souvent chez les patientes traitées par le létrazole (17 %) que chez celles recevant le tamoxifène (5 %). Il est recommandé d'exercer une surveillance de la cholestérolémie chez les patientes qui reçoivent létrazole(voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

### **Appareil locomoteur**

**Densité osseuse :** Les médicaments diminuant la concentration d'œstrogènes, y compris le létrazole, peuvent abaisser la densité minérale osseuse (DMO), ce qui augmente le risque d'ostéoporose et de fracture.

Lors de l'étude BIG 1-98 (durée médiane du traitement de 60 mois et suivi médian de 96 mois), la fréquence de l'ostéoporose apparue pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était significativement plus élevée chez les patientes traitées par le létrazole (5,1 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (2,7 %). De même, un nombre significativement plus élevé de patientes ayant reçu le létrazole ont subi une fracture osseuse (10,2 %) par rapport aux femmes traitées par le tamoxifène (7,2 %). Par ailleurs, au cours d'une autre étude, MA-17 (durée médiane du traitement de 60 mois), l'ostéoporose est apparue durant le traitement ou les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci à une fréquence significativement plus élevée chez les patientes du groupe létrazole (12,2 %) que chez celles du groupe placebo (6,4 %). Aussi, un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par le létrazole que de femmes recevant le placebo ont subi une fracture osseuse (10,4 % vs 5,8 %). Les médecins doivent donc surveiller l'état général du système osseux de leurs patientes lors d'un traitement par le létrazole. Les patientes devraient donc avoir une évaluation de leur risque d'ostéoporose avec les mesures thérapeutiques nécessaires, conformément aux lignes directrices cliniques en vigueur (voir aussi **Populations particulières – Gériatrie, EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

**Arthralgie/arthrite :** On a signalé une hausse significative du risque d'arthralgie ou d'arthrite avec le létrazole (25,4 %) comparativement au tamoxifène (20,6 %) dans le cadre d'un traitement adjuvant d'une durée médiane de 60 mois. Lors d'une étude de plus petite envergure sur un traitement adjuvant de 2 ans (D2407), l'arthralgie ou l'arthrite a été signalée chez 26 % des patientes traitées par le létrazole alors que ces troubles ont touché 15 % des patientes qui ont reçu le tamoxifène (différence significative).

Dans le cadre du traitement adjuvant prolongé, l'analyse originale des résultats de l'étude à double insu a révélé que significativement plus de patientes sous létrazole (28 %) que de patientes sous placebo (22 %) ont présenté une arthralgie ou de l'arthrite (durée médiane de traitement de 24 mois).

**Myalgie :** Dans le cadre de l'étude BIG 1-98 sur le traitement adjuvant, le risque de myalgie n'était pas significativement plus élevé chez les patientes sous létrazole (9,0 %) que chez celles sous tamoxifène (8,7 %). Lors d'une étude de faible envergure (D2407), on a signalé après 2 ans de traitement adjuvant des cas de myalgie chez 3,8 % des patientes traitées par le létrazole et chez 0,8 % des patientes traitées par le tamoxifène (différence non significative sur le plan statistique).

Au cours du traitement adjuvant prolongé, la myalgie a été observée à une fréquence significativement plus élevée lors de l'administration de létrazole (9,5 %) qu'avec le placebo (6,7 %) (durée médiane de traitement de 24 mois).

### **Sexualité/reproduction**

**Toxicité pour la reproduction :** On a évalué la toxicité du létrazole envers la mère ainsi que le potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de cette substance chez des rates et lapines. L'administration de létrazole par voie orale à des rates Sprague-Dawley gravides s'est révélée tératogène et toxique envers la mère à une dose de 0,03 mg/kg (soit environ 1/10 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain), ainsi que pour l'embryon et le fœtus à des doses  $\geq$  0,003 mg/kg (soit environ 1/100 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain). Les effets tératogènes observés comprenaient le bombement de la tête et une fusion des vertèbres cervicales et du corps vertébral chez le fœtus. Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques comprenaient la mortalité intra-utérine, une augmentation du taux de résorption, une hausse des pertes après implantation, une diminution du nombre de fœtus vivants et la présence d'anomalies fœtales, notamment l'absence ou le raccourcissement de la médullaire rénale, une dilation de l'uretère, de même qu'un œdème et une ossification incomplète de l'os frontal et des métatarsiens. Chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, le létrazole s'est révélé embryotoxique à des doses  $\geq$  0,002 mg/kg et fœtotoxique à une dose de 0,02 mg/kg (soit environ 1/100 000 et 1/10 000 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, respectivement). Les anomalies fœtales comprenaient une ossification incomplète du crâne, des sternères et des pattes avant et arrière des animaux. On ne sait pas s'il s'agit là d'une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique du létrazole (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament.

**Fertilité :** L'effet pharmacologique du létrazole consiste à réduire la production d'œstrogènes par l'inhibition de l'aromatase. Chez les femmes en préménopause, l'inhibition de la synthèse des œstrogènes entraîne, par un mécanisme de rétroaction, une augmentation du taux de gonadotropines (LH, FSH), la stimulation de la croissance folliculaire et le déclenchement de l'ovulation (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Chez les femmes en préménopause, ce mécanisme de rétroaction accroît le risque de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. En outre, des cas d'avortements spontanés et de malformations congénitales ont été rapportés chez des nourrissons nés de femmes exposées au létrazole durant la grossesse. Par conséquent, le létrazole est contre-indiqué chez les femmes en préménopause (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

D'après les études menées chez l'animal, létrazole peut altérer la fertilité chez les hommes aptes à procréer (voir **Toxicité pour la reproduction et le développement**).

## **Populations particulières**

**Insuffisance hépatique :** Lors d'un essai à dose unique (2,5 mg de létrazole), mené auprès de volontaires en insuffisance hépatique (B à l'échelle de Child-Pugh), la SSC moyenne était de 37 % plus élevée dans l'insuffisance hépatique modérée que chez les sujets sains, tout en demeurant dans la plage normale. Lors d'une étude de pharmacocinétique comparant l'effet d'une dose unique de 2,5 mg de létrazole chez des patients atteints de cirrhose en insuffisance hépatique grave non métastatique (C à l'échelle de Child-Pugh) et chez des volontaires sains ( $n = 8$ ), la SSC et la demi-vie augmentaient de 95 % et de 187 %, respectivement. On s'attend donc à ce que les patientes atteintes d'un cancer du sein et d'insuffisance hépatique grave soient exposées à une concentration plus élevée de létrazole que les patientes sans atteinte hépatique grave. Les effets à long terme de cette exposition accrue n'ont pas été étudiés.

Ces résultats montrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence de cancer du sein et de dysfonctionnement hépatique léger ou modéré. Cependant, l'élimination du létrazole s'effectuant principalement par biotransformation, la prudence est de mise. On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un ajustement posologique en présence de cancer du sein et d'insuffisance hépatique non métastatique grave. Il faut donc surveiller de près l'apparition de réactions indésirables dans ce contexte.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique d'une dose unique de 2,5 mg de létrazole était inchangée après administration à des femmes ménopausées présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine sur 24 h : 9 à 116 ml/min). Dans un essai portant sur 364 patientes atteintes de cancer du sein avancé, on ne constatait aucun lien significatif entre la concentration plasmatique de létrazole et la  $Cl_{cr}$  (fourchette : 22,9 à 211,9 ml/min).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la  $Cl_{cr}$  est  $\geq 10$  ml/min. On ne dispose d'aucune donnée provenant de patientes dont la  $Cl_{cr}$  est  $\leq 9$  ml/min. Il convient, en pareil contexte, de soupeser soigneusement les avantages escomptés et les risques potentiels du traitement.

**Grossesse :** Le létrazole ne doit pas être administré durant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On a rapporté des cas isolés de malformations congénitales (fusion des petites lèvres, ambiguïtés génitales) chez des nourrissons nés de mères exposées au létrazole durant la grossesse (voir aussi **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

**Femmes aptes à procréer :** Il n'existe pas d'essais cliniques sur l'emploi de létrazole chez la femme enceinte. Cependant, des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés post-commercialisation, chez des nourrissons dont les mères ont utilisé létrazole durant la grossesse. Le létrazole ne doit pas être administré aux femmes non ménopausées (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS**). Les femmes qui ne sont pas en prémenopause, mais qui pourraient devenir enceintes, y compris les femmes en périmenopause ou ménopausées depuis peu, doivent utiliser une méthode de contraception appropriée (méthodes assorties d'un risque de grossesse inférieur à 1 %) pendant leur traitement par létrazole et pendant les 20 jours qui suivent l'arrêt du traitement par létrazole (voir **Sexualité/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

**Allaitement :** Le létrazole ne doit pas être administré durant l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On ignore si le létrazole est excrété dans le lait maternel humain. Il n'existe pas de données sur les effets de létrazole sur l'enfant allaité, ni sur ses effets sur la production de lait;

toutefois, l'exposition à létrozole de rates en période d'allaitement a entraîné une altération de la fertilité chez les ratons allaités de sexe masculin (voir **Toxicité pour la reproduction et le développement**).

**Femmes dont le statut ménopausique est incertain :** Les femmes traitées par le létrozole dont le statut ménopausique n'a pas été confirmé sont exposées à un risque accru de tomber enceinte et de connaître un avortement spontané ou de voir leur nourrisson atteint d'une malformation congénitale (voir aussi **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**). Chez les patientes dont le statut ménopausique est incertain ou qui souffrent d'aménorrhée après la chimiothérapie, on doit mesurer les taux d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'œstradiol avant d'amorcer le traitement par létrozole et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement. On doit aviser les patientes d'utiliser un moyen de contraception approprié pour éviter la grossesse. Seules les femmes dont la ménopause est confirmée doivent recevoir le létrozole.

**Gériatrie ( $\geq 65$  ans) :** On n'a observé aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique du létrozole. Aucune différence importante n'a été signalée entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus quant à l'innocuité générale du médicament. Cependant, les sujets de 65 ans et plus ont présenté davantage de fractures osseuses et d'ostéoporose, sans égard au traitement reçu.

Comme traitement adjuvant, le létrozole a été étudié dans un essai clinique regroupant plus de 8000 femmes ménopausées (voir **ESSAIS CLINIQUES**). À l'inscription, 36 % des patientes avaient au moins 65 ans, et 12 % avaient au moins 75 ans. On rapportait plus d'effets indésirables, en général, chez les patientes âgées quel que soit le traitement reçu, mais la différence entre les 2 groupes de traitement était semblable à celle observée chez les plus jeunes.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé, plus de 5000 femmes ménopausées ont été admises à l'étude clinique; 41 % des patientes étaient âgées de 65 ans ou plus, tandis que 12 % d'entre elles avaient au moins 75 ans.

Dans le traitement adjuvant prolongé, après 28 mois de suivi médian, le taux de fracture observé après randomisation chez les patientes de 65 ans et plus était de 7,1 % (77/1090) dans le volet létrozole comparativement à 7,5 % (77/1033) sous placebo; la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,74$ ). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé dont la durée médiane était de 60 mois pour le létrozole, le taux de fractures observé durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci chez les patientes qui étaient âgées de 65 ans et plus au moment de l'admission s'établissait à 11,4 % (124/1091) pour le létrozole, à 7,7 % (79/1032) pour le placebo jusqu'au moment du passage au létrozole et à 11,2 % (59/528) après le passage au létrozole. Au terme d'un suivi médian de 62 mois dans le groupe létrozole, le taux de fractures survenues à n'importe quel moment après la répartition aléatoire chez les patientes âgées de 65 ans et plus au moment de l'admission s'établissait à 15,7 % (171/1091) pour le létrozole, à 11,5 % (119/1032) pour le placebo et à 11,9 % (63/528) après le passage au létrozole.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Lipides plasmatiques : Il faut donc évaluer le taux de cholestérol des patientes et prendre les mesures thérapeutiques nécessaires, conformément aux lignes directrices cliniques en vigueur (voir Hyperlipidémie, plus haut).**

**Densité minérale osseuse : La surveillance de l'état général du système osseux lors d'un traitement par le létrazole est recommandée (voir Appareil locomoteur, plus haut).** Chez les patientes dont le statut ménopausique est incertain ou qui souffrent d'aménorrhée après la chimiothérapie, on doit mesurer les taux d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'œstradiol avant d'amorcer le traitement par le létrazole et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Dans toutes les études, le létrazole a été généralement bien toléré comme traitement de première ou de deuxième intention du cancer du sein au stade avancé, comme traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce et comme traitement adjuvant prolongé chez les femmes qui avaient déjà reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène. Près du tiers des patientes présentant des métastases traitées par letrozole et environ 80 % des patientes recevant un traitement adjuvant (des groupes létrazole et tamoxifène, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois) ou un traitement adjuvant prolongé (des groupes létrazole et placebo, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois) ont présenté des effets indésirables<sup>1</sup>. Les effets indésirables qui ont été observés étaient principalement d'intensité légère ou modérée et bon nombre d'entre eux étaient associés à la carence en œstrogènes. Le profil d'innocuité du létrazole mis à jour en tenant compte des traitements adjuvant (suivi médian de 73 mois, durée médiane de traitement de 60 mois) et adjuvant prolongé (suivi médian de 62 mois, durée médiane de traitement de 60 mois) n'a révélé aucun nouvel effet indésirable et était comparable au profil décrit dans les analyses précédentes.

### **Effets indésirables observés durant l'étude BIG 1-98 sur le traitement adjuvant**

À l'examen des résultats de l'analyse principale, après un traitement d'une durée médiane de 25 mois, le Comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité a observé un écart de fréquence des infarctus du myocarde de grade 5 (9 et 2 cas dans les groupes recevant respectivement le létrazole et le tamoxifène) et a recommandé l'examen de ces manifestations cardiaques et d'autres données sur l'innocuité. On a donc mené l'examen médical en aveugle de plus de 2000 patients ayant éprouvé des effets indésirables prédeterminés (grades 3 à 5 selon les *Common Toxicity Criteria* : accidents cardiovasculaires, fractures, arthrite ou arthralgie, myalgie et tout effet indésirable exigeant l'abandon du traitement) ou dont le décès n'avait pas été précédé d'un événement cancéreux. À la suite de cet examen médical, on a modifié la cause du décès de 25 patients : 19 décès imputés à un accident cardiaque ont été reclassés dans les catégories « mort subite de cause inconnue » (9 sujets recevant le létrazole, 7 sujets, le tamoxifène) ou « autre » (3 sujets recevant le létrazole). Certains effets indésirables rapportés à l'analyse principale (comme

<sup>1</sup> « Effet indésirable » était défini comme tout effet indésirable soupçonné être lié au traitement à l'étude (y compris les effets indésirables dont le lien causal n'a pu être établi).

l'arthrite ou l'arthralgie et l'œdème) ne satisfaisaient pas à la définition d'effet indésirable lié au traitement, car ils avaient été observés au début de l'étude et ne s'étaient pas aggravés durant le traitement. Les patientes de l'étude BIG 1-98 ont continué de faire l'objet, par examens médicaux effectués en aveugle, d'un suivi axé sur les manifestations touchant le système cardiovasculaire, l'appareil locomoteur ou l'endomètre, la survie et l'évolution du cancer du sein, de même que sur les événements menant à l'abandon du traitement à l'essai, tout au long de l'étude (traitement d'une durée médiane de 60 mois et suivi d'une durée médiane de 96 mois).

Les patientes présentant d'autres affections générales non malignes (maladie cardiovasculaire, rénale ou hépatique, embolie pulmonaire, etc.) qui auraient pu nuire au suivi à long terme ont été exclues de l'essai BIG 1-98. Les patientes qui avaient des antécédents de thrombose veineuse profonde ont été admises seulement si cela était approprié sur le plan médical.

Le létrazole a été généralement bien toléré lorsqu'il était administré en tant que traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce. Selon l'analyse principale (traitement médian de 25 mois), des effets indésirables se sont manifestés chez environ 92 % des patientes ayant reçu le létrazole et 87 % de celles ayant reçu le tamoxifène, sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude. Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement adjuvant ont été les bouffées de chaleur (létrazole : 34 %, tamoxifène : 38 %), l'arthralgie ou l'arthrite (létrazole : 21 %, tamoxifène 13 %), les sueurs nocturnes (létrazole : 14 %, tamoxifène : 16 %) et le gain pondéral (létrazole : 11 %, tamoxifène : 13 %). La plupart des effets indésirables signalés (81 %) étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

Après une durée médiane de traitement de 60 mois et un suivi médian de 96 mois, plus de 90 % des patientes de chaque groupe de traitement avaient présenté des effets indésirables, qu'on soupçonne qu'ils ont été liés ou non au médicament à l'étude. Les effets indésirables observés étaient principalement d'intensité légère ou modérée (le quart des patientes de chacun des groupes a signalé des effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les *Common Toxicity Criteria*) et nombre d'entre eux étaient associés à une carence en œstrogènes (voir **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**, Tableau 1).

Après une durée médiane de traitement de 60 mois, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre s'est révélé significativement plus faible lors du traitement par le létrazole (0,2 %) que durant celui par le tamoxifène (2,3 %) (RR : 0,11; IC à 95 % : 0,05, 0,24). Après un suivi d'une durée médiane de 96 mois, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre est demeuré significativement plus faible lors du traitement par létrazole (0,4 %) que durant celui par le tamoxifène (2,9 %) (RR : 0,15; IC à 95 % : 0,08, 0,29). Hormis l'apparition de cancers de l'endomètre, aucune différence importante n'a été relevée quant à la fréquence d'apparition de deuxièmes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

### **Effets indésirables observés durant l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant prolongé**

Les effets indésirables discutés dans cette section sont rapportés sans égard à la cause.

Le létrazole a été généralement bien toléré comme traitement adjuvant prolongé chez les femmes qui avaient déjà bénéficié d'un traitement adjuvant standard par le tamoxifène. Après une durée médiane de traitement par le létrazole de 24 mois, des effets indésirables s'étaient manifestés chez 87 % des patientes sous létrazole et 84 % des patientes sous placebo.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment (grades 1 à 4 selon les *Common Toxicity Criteria*) durant le traitement sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude, soit chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement, sont présentés au Tableau 2. Les résultats initiaux relatifs à l'innocuité signalés après 24 mois de traitement (durée médiane) sont les suivants : bouffées de chaleur (létrozole 50 % vs placebo 43 %), fatigue (léthargie, asthénie, malaise) (létrozole 34 % vs placebo 32 %), arthralgie/arthrite (létrozole 28 % vs placebo 22 %) et transpiration (diaphorèse) (létrozole 24 % vs placebo 22 %). La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*. Après une durée médiane de traitement par létrazole de 60 mois, plus de 90 % des patientes de chacun des groupes de traitement avaient signalé des effets indésirables.

Après la levée de l'insu (suivi médian de 28 mois), les patientes qui faisaient partie du groupe placebo se sont fait offrir de passer au traitement par létrazole. Les résultats associés au placebo au-delà de la période de suivi médiane de 28 mois sont complexes du fait que 60 % des patientes affectées au placebo ont choisi de passer au letrozole, ce qui a donné lieu à des durées d'exposition médianes différentes (60 mois pour le létrazole, 28 mois en général pour le groupe placebo avant le passage au létrazole et 40 mois pour le groupe après le passage au létrazole); dans le cas des accidents cardiovasculaires et des manifestations touchant le squelette, l'exposition médiane au placebo ou aux soins standard était de 37 mois. Les dates de survenue ont été consignées dans le cas d'effets indésirables ciblés, soit les fractures, l'ostéoporose et les accidents cardiovasculaires (y compris les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques). Bon nombre d'effets indésirables généraux ont été consignés à l'aide de listes de vérification, mais sans qu'on note leur date de survenue. Il est impossible de déterminer, dans bien des cas, si les effets indésirables observés dans le groupe placebo sont survenus avant ou après le passage au létrazole. Les données relatives aux effets indésirables généraux consignés après la levée de l'insu doivent donc être interprétées avec prudence. Cependant, on sait que la majorité de ces effets ont été observés durant la première année de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, Tableau 2, résultats actualisés**).

Selon les résultats actualisés, les bouffées de chaleur ont été signalées significativement plus souvent lors du traitement par le létrazole (61 %) qu'avec le placebo (58 %). L'arthralgie ou l'arthrite et la myalgie ont eu tendance à survenir plus fréquemment chez les patientes sous létrazole (y compris celles qui sont passées du placebo au létrazole) que chez celles recevant le placebo (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le risque d'apparition d'ostéoporose durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était significativement plus élevé avec le létrazole (12,2 %) par rapport au placebo avant le passage au létrazole (6,4 %) (RR : 1,90; IC à 95 % : 1,59, 2,27). Des fractures cliniques ont été signalées plus souvent chez les femmes traitées par le létrazole (10,4 %) que chez celles recevant le placebo, avant le passage au letrozole (5,8 %) (RR : 1,79; IC à 95 % : 1,48, 2,17). On a signalé une ostéoporose chez 5,4 % des patientes qui sont passées au létrazole et des fractures chez 7,7 % d'entre elles.

Les patientes âgées de 65 ans et plus au moment de l'admission à l'étude ont présenté davantage de fractures osseuses et d'ostéoporose que les femmes plus jeunes, quel que soit le traitement reçu.

Les résultats actualisés (durée médiane du suivi : 61 mois) de la sous-étude sur la densité minérale osseuse (DMO) menée auprès d'un sous-groupe de 219 patientes (117 sous létrazole [dont 77 recevaient antérieurement le placebo] et 102 sous placebo) ont révélé qu'après 2 ans, les patientes

ayant reçu le létrazole avaient connu une réduction médiane de la DMO de la hanche de 3,8 % par rapport aux valeurs de départ, comparativement à 2,0 % dans le groupe placebo avant le passage au létrazole ( $p = 0,02$ ). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui concerne la DMO de la colonne lombaire (voir le Tableau 14). Toutes les patientes devaient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. La prise de vitamine D n'a pas été consignée alors qu'une supplémentation en calcium a été relevée chez 44 à 66 % des patientes. Environ le tiers des patientes traitées par le létrazole ont reçu des bisphosphonates comparativement à un quart ou moins des patientes du groupe placebo.

Les résultats actualisés (durée médiane du suivi de 62 mois) de la sous-étude sur les lipides n'ont révélé aucune différence significative entre les traitements quant au taux de cholestérol total ou de toute autre fraction lipidique. Cette sous-étude comptait 309 participantes : 168 recevant le létrazole et 141, le placebo. Au total, 94 (67 %) patientes du groupe placebo sont passées au létrazole après la levée de l'insu. Aucune des patientes ne recevait d'hypolipidémiants au moment de l'admission à la sous-étude. Ces agents ont été ajoutés durant le traitement chez 22 % (37/168) des patientes du groupe létrazole, 21 % (29/141) des patientes du groupe placebo avant le passage au létrazole et 15 % (14/94) des patientes passées du placebo au létrazole (voir le Tableau 16).

Selon l'analyse actualisée portant sur les accidents cardiovasculaires (y compris les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques), la fréquence globale de ces manifestations survenues durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de ce dernier était significativement supérieure dans le groupe létrazole (9,8 %) que dans le groupe placebo avant le passage au létrazole (7,8 %). La fréquence des manifestations thromboemboliques était significativement plus élevée chez les patientes sous létrazole (0,9 %) que chez celles sous placebo avant le passage au létrazole (0,3 %). La fréquence d'AVC ou d'accident ischémique transitoire était également significativement supérieure avec le létrazole (1,5 %) qu'avec le placebo avant le passage au létrazole (0,8 %).

### **Effets indésirables observés en traitement de première et de seconde intention du cancer du sein avancé**

Le létrazole a été généralement bien toléré durant toutes les études portant sur le traitement de première et de deuxième intention du cancer du sein avancé. Le tiers environ des patientes recevant le létrazole peuvent s'attendre à la survenue d'effets indésirables<sup>2</sup>. Les effets indésirables les plus souvent rapportés durant les essais cliniques ont été les bouffées de chaleur, les nausées et la fatigue. Les effets indésirables observés durant les essais cliniques sont pour le traitement de première intention et de deuxième intention par le létrazole (voir Tableaux 4 et 5).

### **Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques**

#### **Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane de traitement : 25 mois)**

Après un traitement d'une durée médiane de 25 mois, les effets indésirables graves qu'on soupçonnait être liés au traitement à l'étude ont été significativement moins fréquents avec le létrazole (204 patientes sur 3975, 5,1 %) qu'avec le tamoxifène (319 patientes sur 3988, 8,0 %). Les

<sup>2</sup> "Effets indésirables" était défini comme tout effet indésirable soupçonné être lié au traitement à l'étude (y compris les effets indésirables dont le lien causal n'a pu être établi).

effets indésirables survenus durant le traitement (durée médiane du traitement de 25 mois; suivi médian de 28 mois) sont résumés au Tableau 1. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : manifestation thromboembolique (létrozole 0,6 %, tamoxifène 1,7 %); fracture (létrozole 1,2 %, tamoxifène 0,9 %); accident ischémique transitoire (létrozole 0,6 %, tamoxifène 0,8 %); polype utérin (létrozole < 0,1 %, tamoxifène 0,8 %); [hémorragie vaginale (letrozole 0,1 %, tamoxifène 0,7 %); infarctus du myocarde (létrozole 0,3 %, tamoxifène 0,3 %); hyperplasie endométriale (létrozole 0 %, tamoxifène 0,6 %) et angine de poitrine (létrozole 0,3 %, tamoxifène 0,3 %).

L'hypercholestérolémie confirmée par les analyses de laboratoire de sujets non à jeun avait été définie comme une augmentation du taux sérique de cholestérol total chez les patientes dont les valeurs de départ se situaient dans la plage des valeurs normales et qui, par la suite, ont obtenu au moins une fois une valeur dépassant de 1,5\* la limite supérieure de la normale.

L'hypercholestérolémie confirmée par les analyses de laboratoire a été plus fréquente chez les patientes traitées par le létrozole (5,6 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (1,1 %) (voir Tableau 1).

Le traitement par le létrozole a été associé à un risque significativement plus élevé d'ostéoporose (2,2 % vs 1,2 % pour le tamoxifène). En effet, la fréquence des fractures a été significativement plus élevée dans le groupe létrozole que dans celui du tamoxifène (6,3 vs 4,7 %, respectivement) (voir Tableau 1).

#### **Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane de traitement : 60 mois)**

Au cours de l'étude BIG 1-98, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois et un suivi médian de 96 mois visant à signaler les manifestations touchant le système cardiovasculaire, le squelette, les voies urogénitales et l'endomètre chez les patientes recevant le létrozole et le tamoxifène, les effets indésirables étaient comparables à ceux qui composaient les profils d'innocuité connus des médicaments.

Certains effets indésirables ont été spécifiés à l'avance, afin d'être analysés, compte tenu des caractéristiques pharmacologiques et des profils d'innocuité connus des 2 médicaments.

La majorité des effets indésirables qui ont été signalés (75 %) étaient de grades 1 et 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria* (CTC) ou la version 3.0 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Les effets indésirables survenus durant le traitement (durée médiane du traitement de 60 mois; suivi médian de 96 mois) sont résumés au Tableau 1.

Après un suivi médian de 96 mois, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour le létrozole et le tamoxifène, respectivement : fracture osseuse (14,7 % vs 11,4 %), ostéoporose (5,1 % vs 2,7 %), événements thromboemboliques (3,2 % vs 4,6 %), infarctus du myocarde (1,7 % vs 1,1 %), hyperplasie/cancer de l'endomètre (0,4 % vs 2,9 %). Après un suivi d'une durée médiane de 96 mois, les effets indésirables graves qu'on soupçonnait être liés au traitement à l'étude ont été significativement moins fréquents avec le létrozole (199 patientes sur 2448, 8,1 %) qu'avec le tamoxifène (270 patientes sur 2447, 11 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : fracture (létrozole 2,2 %, tamoxifène 1,6 %); manifestation thromboembolique (létrozole 0,8 %, tamoxifène 1,6 %); accident ischémique transitoire (létrozole 1,0 %, tamoxifène 1,0 %); polype utérin (létrozole < 0,1 %, tamoxifène 1,2 %); infarctus du myocarde (létrozole 0,6 %, tamoxifène

0,4 %); angine de poitrine (létrozole 0,5 %, tamoxifène 0,4 %); hyperplasie endométriale (létrozole 0 %, tamoxifène 0,9 %); hémorragie vaginale (létrozole 0,2 %, tamoxifène 0,9 %); cataracte (létrozole 0,4 %, tamoxifène 0,3 %); kyste ovarien (létrozole 0,1 %, tamoxifène 0,4 %) et hypertrophie endométriale (létrozole 0 %, tamoxifène 0,3 %).

**Tableau 1 Effets indésirables, peu importe le lien avec le médicament à l'étude, signalés lors de l'essai BIG 1-98 sur le traitement adjuvant, chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)**

Durée médiane du traitement	25 mois (AP) <sup>1</sup>		60 mois (AGM)	
Durée médiane du suivi	Létrozole n = 3975	Tamoxifène n = 3988	Létrozole n = 2448	Tamoxifène n = 2447
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 5	3659 (92,1)	3463 (86,8)	2311 (94,4)	2215 (90,5)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 4	3657 (92,0)	3460 (86,8)	2309 (94,3)	2212 (90,4)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 3 à 4	752 (18,9)	754 (18,9)	636 (26,0)	606 (24,8)
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur/chaleurs*	1367 (34,4)	1534 (38,5)	819 (33,5)	929 (38,0)
Hypertension* <sup>2</sup>	131 (3,3)	121 (3,0)	138 (5,6)	139 (5,7)
Hypertension* <sup>3</sup>	151 (3,8)	137 (3,4)	160 (6,5)	175 (7,2)
Manifestation thromboembolique* <sup>2</sup>	48 (1,2)	119 (3,0)	51 (2,1)	89 (3,6)
Manifestation thromboembolique* <sup>3</sup>	58 (1,5)	128 (3,2)	79 (3,2)	113 (4,6)
Troubles généraux				
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)*	348 (8,8)	352 (8,8)	235 (9,6)	250 (10,2)
Edema*	236 (5,9)	231 (5,8)	164 (6,7)	160 (6,5)
Examen physique				
Gain pondéral	447 (11,2)	537 (13,5)	317 (12,9)	378 (15,4)
Perte pondérale	185 (4,7)	169 (4,2)	140 (5,7)	129 (5,3)
Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs				
Arthralgie/arthrite*	804 (20,2)	519 (13,0)	621 (25,4)	504 (20,6)
Myalgies*	265 (6,7)	236 (5,9)	221 (9,0)	212 (8,7)
Dorsalgie	137 (3,4)	149 (3,7)	125 (5,1)	136 (5,6)
Douleur osseuse	166 (4,2)	127 (3,2)	123 (5,0)	109 (4,5)
Douleur aux extrémités	150 (3,8)	116 (2,9)	103 (4,2)	79 (3,2)
Ostéopénie	41 (1,0)	27 (0,7)	87 (3,6)	76 (3,1)
Ostéoporose * <sup>2,3</sup>	86 (2,2)	46 (1,2)	126 (5,1)	67 (2,7)
Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés				
Sueurs nocturnes *	578 (14,5)	664 (16,6)	356 (14,5)	426 (17,4)
Alopécie	121 (3,0)	113 (2,8)	83 (3,4)	84 (3,4)
Troubles du système nerveux				
Céphalées *	148 (3,7)	139 (3,5)	105 (4,3)	94 (3,8)
Vertiges/sensation ébrieuse *	101 (2,5)	118 (3,0)	84 (3,4)	84 (3,4)
AVC/accident ischémique transitoire * <sup>2</sup>	48 (1,2)	49 (1,2)	51 (2,1)	47 (1,9)
AVC/accident ischémique transitoire* <sup>3</sup>	54 (1,4)	55 (1,4)	74 (3,4)	68 (2,8)

Durée médiane du traitement	25 mois (AP) <sup>1</sup>		60 mois (AGM)	
	26 mois (AP)		96 mois (AGM)	
Durée médiane du suivi	Létrazole n = 3975	Tamoxifène n = 3988	Létrazole n = 2448	Tamoxifène n = 2447
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypercholestérolémie *	1824 (45,9)	795 (19,9)	1280 (52,3)	700 (28,6)
Taux de cholestérol total > 1,5 fois la LSN <sup>5</sup>	174/3109 (5,6)	36/3131 (1,1)	155/1843 (8,4)	71/1840 (3,9)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées*	394 (9,9)	424 (10,6)	284 (11,6)	277 (11,3)
Constipation*	62 (1,6)	103 (2,6)	49 (2,0)	71 (2,9)
Diarrhée non spécifiée	84 (2,1)	55 (1,4)	64 (2,6)	40 (1,6)
Vomissements *	110 (2,8)	107 (2,7)	80 (3,3)	80 (3,3)
Douleur abdominale haute	61 (1,5)	50 (1,3)	59 (2,4)	43 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	89 (2,2)	90 (2,3)	68 (2,8)	77 (3,1)
Toux	64 (1,6)	82 (2,1)	48 (2,0)	62 (2,5)
Hyperplasie/cancer de l'endomètre <sup>2,4</sup>	10/3090 (0,3)	62/3157 (2,0)	6/1909 (0,3)	57/1943 (2,9)
Hyperplasie/cancer de l'endomètre <sup>3,4</sup>	12/3090 (0,4)	69/3157 (2,2)	11/1909 (0,6)	70/1943 (3,6)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	72 (1,8)	60 (1,5)	55 (2,2)	47 (1,9)
Dépression	154 (3,9)	163 (4,1)	119 (4,9)	114 (4,7)
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein				
États prolifératifs			14 (0,6)	86 (3,5)
Hémorragie vaginale*	190 (4,8)	433 (10,9)	129 (5,3)	320 (13,1)
Irritation vaginale	145 (3,6)	124 (3,1)	112 (4,6)	77 (3,1)
Sécheresse vulvo-vaginale	111 (2,8)	73 (1,8)	88 (3,6)	41 (1,7)
Troubles de la vue				
Cataracte	46 (1,2)	38 (1,0)	49 (2,0)	54 (2,2)
Blessures, empoisonnements, complications secondaires à une intervention				
Fracture * <sup>2</sup>	252 (6,3)	187 (4,7)	249 (10,2)	175 (7,2)
Fracture * <sup>3</sup>	282 (7,1)	227 (5,7)	361 (14,7)	280 (11,4)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)				
Deuxièmes cancers <sup>*2</sup>	--	--	54 (2,2)	79 (3,2)
Deuxièmes cancers <sup>*3,6</sup>	76/4003 (1,9)	96/4007 (2,4)	12902 (5,3)	150 (6,1)

EI : effets indésirables; AP = analyse principale; AGM = analyse des groupes recevant la monothérapie; LSN = limite supérieure de la normale

Les effets indésirables suivis d'un astérisque (\*) sont des effets précis ciblés définis par plusieurs termes du MedDRA.

Remarque : les manifestations touchant le système cardiovasculaire, le squelette et l'endomètre ainsi que les deuxièmes cancers ont été recueillis durant toute la vie des patientes.

<sup>1</sup> Selon les résultats actualisés de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours.

<sup>2</sup> Au cours du traitement à l'étude + 30 jours. Durée médiane du traitement de 25 mois dans la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 60 mois dans l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie.

<sup>3</sup> À n'importe quel moment après la répartition aléatoire. Suivi médian de 28 mois dans la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 73 mois dans l'analyse des groupes recevant la monothérapie.

<sup>4</sup> Sauf les femmes ayant subi une hystérectomie avant l'admission à l'étude.

<sup>5</sup> Dénominateur : patientes qui présentaient un taux de cholestérol total  $\leq 1,5$  fois la LSN au début de l'étude.

<sup>6</sup> Les deuxièmes cancers étaient comptabilisés en tant que manifestations touchant la survie sans maladie (SSM) – d'après l'analyse principale originale, durée médiane du suivi de 26 mois; la distribution des manifestations touchant la SSM n'a pas été réalisée dans la mise à jour de l'analyse des données d'innocuité sur 120 jours.

Durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci, des décès, toutes causes confondues, sont survenus chez 2,2 % des patientes de chacun des groupes de traitement. Les décès imputés à des causes cardiaques étaient peu fréquents dans les 2 groupes de traitement (9 patientes dans le groupe létrazole par rapport à 7 patientes dans le groupe tamoxifène). L'infarctus du myocarde a été désigné comme cause de décès chez 4 patientes (0,2 %) traitées par létrazole comparativement à 1 patiente ( $< 0,1\%$ ) sous tamoxifène. L'insuffisance cardiaque était cause de mortalité chez 3 patientes traitées par létrazole et 3 patientes traitées par le tamoxifène. Des décès associés à un AVC ont été relevés chez 9 patientes (5 pour létrazole, 4 pour le tamoxifène). Aucune différence importante n'a été observée quant aux manifestations thromboemboliques mortelles et aux décès liés à un deuxième cancer autre qu'un cancer du sein.

Lors du traitement adjuvant, les taux de cholestérol total sont demeurés relativement stables pendant 6 ans (baisse médiane de 0 à 5,5 %) dans le groupe traité par létrazole, tandis qu'une baisse escomptée (baisse médiane de 10 à 14 %) a été observée sur une période de 5 ans dans le groupe traité par le tamoxifène. L'hypercholestérolémie signalée au moins une fois comme effet indésirable, à l'aide de listes de vérification, a été plus fréquente chez les patientes traitées par létrazole (52 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (29 %). L'hypercholestérolémie confirmée par les analyses de laboratoire de sujets non à jeun avait été définie comme une augmentation du taux sérique de cholestérol total chez les patientes dont les valeurs de départ se situaient dans la plage des valeurs normales et qui, par la suite, ont obtenu au moins une fois une valeur dépassant de 1,5 fois la limite supérieure de la normale. L'hypercholestérolémie confirmée par les analyses de laboratoire a été plus fréquente chez les patientes traitées par le létrazole (8,4 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (3,9 %) (voir le Tableau 1).

Voir **Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant prolongé**, ci-après, pour obtenir des données sur le traitement placebo.

**Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane du traitement : 24 mois)**

Après un suivi médian de 28 mois, la fréquence d'accidents cardiovasculaires observés dans le cadre du volet principal de l'étude MA-17 n'était pas significativement différente entre les patientes des groupes létrazole 6,8 %; (175) et placebo 6,5 %; (167). Les manifestations cardiovasculaires les plus fréquentes ont été les suivantes : apparition ou aggravation de l'angine (1,4 % vs 1,0 %, respectivement), infarctus du myocarde (0,6 % vs 0,7 %, respectivement) et AVC ou accident ischémique transitoire (0,9 % vs 0,9 %, respectivement). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Après un suivi médian de 28 mois, la fréquence des cas d'ostéoporose rapportés après la répartition aléatoire était plus élevée dans le groupe létrazole (6,9 %) que dans le groupe placebo (5,5 %) ( $p = 0,04$ ). La fréquence des fractures cliniques subies après la répartition aléatoire était légèrement supérieure (mais la différence n'était pas statistiquement significative) parmi les patientes qui avaient reçu létrazole, par comparaison avec celles qui étaient sous placebo (5,9 % vs 5,5 %,

respectivement). Chez les patientes qui avaient des antécédents d'ostéoporose, le taux de fractures après la répartition aléatoire a atteint 10,6 % dans le groupe létrazole comparativement à 7,3 % dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Chez les patientes qui avaient déjà subi une fracture, le taux s'est établi à 12,2 % dans le groupe létrazole et à 8,7 % dans le groupe placebo; la différence n'était pas statistiquement significative. Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

### **Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane du traitement : 60 mois)**

Le Tableau 2 ci-dessous décrit les effets indésirables généraux observés chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes (recueillis durant le traitement) (durée médiane de traitement de 24 mois pour le létrazole et le placebo et de 60 mois pour le létrazole). Le Tableau 3 offre un résumé des manifestations cardiovasculaires et touchant le squelette consignées durant toute la vie des patientes (y compris après l'abandon ou la fin du traitement à l'étude), au cours et à la suite de l'étude comparant le traitement adjuvant prolongé par le létrazole et le placebo.

La durée médiane du traitement adjuvant prolongé était de 60 mois chez les patientes recevant le létrazole et de 28 mois pour celles sous placebo. La durée médiane du traitement par létrazole s'établissait à 60 mois (suivi médian de 62 mois) et la durée médiane du traitement par le placebo ou des soins standard jusqu'au passage au létrazole était de 37 mois (suivi de même durée médiane). Après le passage au létrazole, la durée médiane du traitement était de 40 mois (suivi médian de 42 mois). La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

**Tableau 2 Effets indésirables, peu importe le lien avec le médicament à l'étude, signalés à une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement lors de l'étude MA-17 (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)**

Durée médiane du traitement Terme privilégié	24 mois <sup>1</sup>		60 mois
	Létrazole n = 2563 n (%)	Placebo n = 2573 n (%)	Létrazole n = 2567 <sup>2</sup> n (%)
N <sup>bre</sup> de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 5	2234 (87,2)	2174 (84,5)	2431 (93,7)
N <sup>bre</sup> de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 4	2229 (87,0)	2170 (84,3)	2429 (94,6)
N <sup>bre</sup> de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 3 ou 4	419 (16,3)	389 (15,1)	672 (26,2)
Troubles vasculaires			
Bouffées de chaleur/chaleurs*	1273 (49,7)	1114 (43,3)	1564 (60,9)
Hypertension non spécifiée	122 (4,8)	110 (4,3)	205 (8,0)
Troubles généraux			
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)*	867 (33,8)	832 (32,3)	1202 (46,8)
Œdème*	535 (20,9)	487 (18,9)	715 (27,9)
Douleur thoracique	59 (2,3)	69 (2,7)	87 (3,4)
Examen physique et épreuves de laboratoire			
Gain pondéral	52 (2,0)	38 (1,5)	85 (3,3)
Perte pondérale	55 (2,1)	51 (2,0)	75 (2,9)

Durée médiane du traitement Terme privilégié	24 mois <sup>1</sup>		60 mois
	Létrozole n = 2563	Placebo n = 2573	Létrozole n = 2567 <sup>2</sup>
	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs			
Arthralgie/arthrite*	709 (27,7)	570 (22,2)	1065 (41,5)
Myalgie*	243 (9,5)	173 (6,7)	455 (17,7)
Douleur osseuse	70 (2,7)	81 (3,1)	198 (7,7)
Dorsalgie	129 (5,0)	112 (4,4)	170 (6,6)
Douleur aux extrémités	70 (2,7)	62 (2,4)	93 (3,6)
Ostéopénie	14 (0,5)	9 (0,3)	55 (2,1)
Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés			
Sudation (diaphorèse)*	624 (24,3)	578 (22,5)	890 (34,7)
Alopécie	112 (4,4)	83 (3,2)	161 (6,3)
Dermatite exfoliative non spécifiée	34 (1,3)	43 (1,7)	60 (2,3)
Éruption cutanée non spécifiée	41 (1,6)	53 (2,1)	58 (2,3)
Sécheresse de la peau	42 (1,6)	49 (1,9)	62 (2,4)
Troubles du système nerveux			
Maux de tête/céphalées*	525 (20,5)	512 (19,9)	810 (31,6)
Vertiges/sensation ébrieuse*	365 (14,2)	344 (13,4)	568 (22,1)
Troubles de la mémoire	35 (1,4)	34 (1,3)	56 (2,2)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hypercholestérolémie*	401 (15,6)	399 (15,5)	598 (23,3)
Hyperglycémie non spécifiée	48 (1,9)	40 (1,6)	84 (3,3)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées*	275 (10,7)	278 (10,8)	465 (18,1)
Constipation*	290 (11,3)	304 (11,8)	449 (17,5)
Diarrhée non spécifiée	128 (5,0)	143 (5,3)	208 (8,1)
Baisse de l'appétit*	119 (4,6)	96 (3,7)	195 (7,6)
Dyspepsie	72 (2,8)	82 (3,2)	136 (5,3)
Vomissements*	75 (2,9)	83 (3,2)	126 (4,9)
Douleur abdominale non spécifiée	74 (2,9)	86 (3,3)	116 (4,5)
Flatulence	47 (1,8)	49 (1,9)	57 (2,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dyspnée	140 (5,5)	137 (5,3)	228 (8,9)
Toux	96 (3,7)	94 (3,7)	156 (6,1)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	149 (5,8)	120 (4,7)	232 (9,0)
Dépression	115 (4,5)	104 (4,0)	174 (6,8)
Anxiété	78 (3,0)	73 (2,8)	111 (4,3)
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein			
Hémorragie vaginale*			
Sécheresse vulvo-vaginale	145 (5,7)	204 (7,9)	195 (7,6)
	137 (5,3)	127 (4,9)	200 (7,8)
Troubles rénaux et urinaires			
Pollakiurie	47 (1,8)	38 (1,5)	69 (2,7)
Incontinence non spécifiée	45 (1,8)	32 (1,2)	61 (2,4)
Infections et infestations			
Infection non spécifiée	41 (1,6)	32 (1,2)	61 (2,4)

<sup>1</sup> Effets indésirables signalés après le premier mois de traitement

<sup>2</sup> Selon les dossiers, d'autres patientes avaient pris le traitement pendant au moins 1 jour.

\* Effets précis ciblés pouvant être définis par plusieurs termes du MedDRA.

**Tableau 3 Manifestations cardiovasculaires et touchant le squelette survenues lors de l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant prolongé (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)**

<b>Période de déclaration / manifestation</b>	<b>Analyse initiale</b>		<b>Mise à jour</b>
	<b>Létrozole n = 2563</b>	<b>Placebo n = 2573</b>	<b>Létrozole n = 2567<sup>1</sup></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
En cours de traitement ou dans les 30 jours ayant suivi l'arrêt de ce dernier			
Durée médiane du traitement	24 mois	24 mois	60 mois
Accidents cardiovasculaires	143 (5,6)	139 (5,4)	251 (9,8)
Infarctus du myocarde	11 (0,4)	14 (0,5)	25 (1,0)
Apparition ou aggravation de l'angine	30 (1,2)	23 (0,9)	37 (1,4)
Angine nécessitant une chirurgie	6 (0,2)	14 (0,5)	21 (0,8)
Manifestation thromboembolique	10 (0,4)	6 (0,2)	23 (0,9)
AVC/accident ischémique transitoire	18 (0,7)	15 (0,6)	39 (1,5)
Autre	94 (3,7)	83 (3,2)	156 (6,1)
Manifestation vasculaire ou Manifestation cérébrale ou du SNC	3 (0,1)	2 (0,1)	8 (0,3)
Manifestation cardiaque	24 (0,9)	20 (0,8)	53 (2,1)
Arythmie	40 (1,6)	48 (1,9)	70 (2,7)
Manifestation vasculaire	13 (0,5)	6 (0,2)	22 (0,9)
Manifestation valvulaire	5 (0,2)	2 (0,1)	7 (0,3)
Autre	15 (0,6)	10 (0,4)	8 (0,3)
Manifestations touchant le squelette			
Fracture (clinique)	134 (5,2)	117 (4,5)	266 (10,4)
Patientes ayant subi 1 fracture	115 (4,5)	103 (4,0)	222 (8,6)
Patientes ayant subi > 1 fracture	19 (0,7)	14 (0,5)	44 (1,7)
Ostéoporose	164 (6,4)	126 (4,9)	314 (12,2)
Après la répartition aléatoire			
Durée médiane du suivi	28 mois	28 mois	62 mois
Accidents cardiovasculaires	175 (6,8)	167 (6,5)	369 (14,4)
Infarctus du myocarde	15 (0,6)	17 (0,7)	44 (1,7)
Apparition ou aggravation de l'angine	37 (1,4)	25 (1,0)	51 (2,0)
Angine nécessitant une chirurgie	14 (0,5)	18 (0,7)	32 (1,2)
Manifestation thromboembolique	12 (0,5)	11 (0,4)	34 (1,3)
AVC/accident ischémique transitoire	23 (0,9)	22 (0,9)	68 (2,6)
Autre	110 (4,3)	105 (4,1)	227 (8,8)
Manifestation vasculaire ou Manifestation cérébrale ou du SNC	3 (0,1)	3 (0,1)	10 (0,4)
Manifestation cardiaque	31 (1,2)	27 (1,0)	76 (3,0)
Arythmie	50 (2,0)	58 (2,3)	104 (4,1)
Manifestation vasculaire	14 (0,5)	8 (0,3)	31 (1,2)
Manifestation valvulaire	5 (0,2)	2 (0,1)	11 (0,4)
Autre	16 (0,6)	13 (0,5)	20 (0,8)
Manifestations touchant le squelette			
Fracture (clinique)	152 (5,9)	142 (5,5)	341 (13,3)
Patientes ayant subi 1 fracture	129 (5,0)	121 (4,7)	276 (10,8)
Patientes ayant subi > 1 fracture	23 (0,9)	21 (0,8)	65 (2,5)
Ostéoporose	176 (6,9)	141 (5,5)	373 (14,5)

<sup>1</sup> Selon les dossiers, d'autres patientes avaient pris le traitement à l'étude.

Remarque : Les patientes ne sont comptabilisées qu'une seule fois dans chaque colonne, mais elles peuvent avoir présenté plus d'une manifestation; les nombres ne peuvent donc pas être additionnés.

Les effets indésirables le plus souvent signalés au terme de 5 années de traitement, sans égard à leur lien avec le médicament à l'étude, et ce, à une fréquence d'au moins 2 % chez les patientes affectées au létrazole (1251/2567, 49 %) étaient les bouffées de chaleur (823; 66 %), l'asthénie (610; 49 %),

l'arthralgie (514; 41 %), la sudation accrue (490; 39 %), les céphalées (425; 34 %), l'hypercholestérolémie (367; 29 %), l'œdème non spécifié (337; 27 %), les étourdissements (294; 23 %) et la myalgie (236, 19 %).

Durant l'étude sur le traitement adjuvant prolongé, la fréquence d'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par le létrazole (en cours de traitement : 12,2 %; après la répartition aléatoire : 14,5 %) que chez celles qui ont reçu le placebo/aucun traitement (en cours de traitement : 6,4 %; après la répartition aléatoire : 7,8 %). Parmi les femmes qui sont passées du placebo au létrazole, des cas d'ostéoporose ont été signalés à une fréquence de 5,4 % durant le traitement (durée médiane du traitement de 40 mois après le passage au letrozole) et de 5,9 % à n'importe quel moment après la répartition aléatoire. Au cours du traitement, la fréquence des fractures d'importance clinique était de 10,4 % avec le létrazole comparativement à 5,8 % avec le placebo. Lorsqu'on tient compte de l'ensemble de la période suivant la répartition au hasard, cette fréquence est passée à 13,3 % chez les patientes du groupe létrazole et à 7,8 % chez les patientes du groupe placebo. Parmi les patientes qui sont passées du placebo au létrazole, des fractures cliniques ont été signalées à une fréquence de 7,7 % durant le traitement (durée médiane du traitement par le létrazole après le passage à ce médicament : 40 mois), qui a atteint 8,3 % lorsqu'on incluait le suivi réalisé après la fin du traitement.

Quel que soit le traitement reçu, les patientes qui présentaient des antécédents d'ostéoporose ont subi plus de factures que celles qui n'avaient pas de tels antécédents, tout comme c'est le cas des patientes présentant des antécédents de fractures osseuses – par exemple, des fractures ont été signalées au cours du traitement par le létrazole ou durant les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de celui-ci chez 16 % des patientes ayant des antécédents d'ostéoporose et 17 % des patientes présentant des antécédents de fractures comparativement à une fréquence de 9,5 % (antécédents d'ostéoporose) et de 9,9 % (antécédents de fractures) chez les patientes sous placebo; létrazole 9,6 %, placebo 5,3 % (aucuns antécédents d'ostéoporose); létrazole 9,5 %, placebo 5,2 % (aucuns antécédents de fractures). Dans le groupe de patientes qui sont passées du placebo au létrazole, on a observé des fractures chez 10 % des patientes ayant des antécédents d'ostéoporose, 7,4 % des patientes n'ayant pas de tels antécédents et chez 14,7 % des patientes qui avaient déjà subi des fractures par rapport à 6,8 % des patientes n'ayant jamais souffert d'une fracture.

Les résultats (durée médiane du traitement par le létrazole : 60 mois) de la sous-étude MA-17 sur les os ont révélé qu'après 2 ans, par rapport aux valeurs de départ, les patientes ayant reçu le létrazole avaient présenté une réduction médiane de la densité minérale osseuse de la hanche totale de 3,8 % comparativement à 2,0 % ( $p = 0,022$ ) au sein du groupe placebo. Bien qu'on ait observé une réduction similaire de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire (L2-L4) après 2 ans (diminution médiane de 3,8 % avec le létrazole vs 2,0 % avec le placebo), la différence entre les 2 traitements n'était pas significative sur le plan statistique.

De façon générale lors de l'étude MA-17, la fréquence des manifestations cardiovasculaires survenue durant le traitement à l'étude ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (durée médiane du traitement de 60 mois pour le létrazole et de 28 mois pour le placebo) était significativement plus élevée dans le groupe létrazole (9,8 %) que dans le groupe placebo (7,0 %). La différence tenait surtout aux manifestations vasculaires cérébrales (létrazole 1,5 % vs placebo 0,8 %), aux manifestations thromboemboliques (létrazole 0,9 % vs placebo 0,3 %) et aux « autres » manifestations cardiovasculaires (létrazole 6,1 % vs placebo 4,2 %). La fréquence globale des manifestations cardiovasculaires survenues à n'importe quel moment après la répartition aléatoire (y compris durant le suivi après l'arrêt du traitement; durée médiane du suivi de 62 mois pour le

létrozole et de 37 mois pour le placebo) était plus élevée dans le groupe létrazole (14,4 %) que dans le groupe placebo (9,8 %). On a observé dans le groupe létrazole une fréquence significativement supérieure d'infarctus du myocarde (létrozole 1,7 % vs placebo 1,0 %), de manifestations thromboemboliques (létrozole 1,3 % vs placebo 0,7 %) et d'AVC/accidents ischémiques transitoires (létrozole 8,8 % vs placebo 6,3 %) (voir le Tableau 3).

Aucune différence significative n'a été relevée entre les traitements en ce qui concerne le nombre global de décès au cours du traitement ou des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (létrozole 3,0 % vs placebo 3,2 %; placebo sans passage au létrazole 4,5 %; après le passage au létrazole 2,3 %). Toutefois, on a noté des différences quant à la cause des décès : près de 2 fois plus de patientes ayant reçu le placebo sont décédées d'un cancer du sein sous-jacent (placebo sans passage au létrazole 1,3 % vs létrazole 0,7 % et après le passage au létrazole 0,6 %); des AVC mortels sont survenus chez 6 patientes (0,2 %) du groupe létrazole et 1 patiente (0,1 %) après qu'elle soit passée du placebo au létrazole (0 cas avec le placebo).

Dans le groupe affecté au létrazole, 1,7 % des patientes ont subi plus de 1 fracture durant le traitement ou les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (durée médiane du traitement de 60 mois), comparativement à 1,3 % dans le groupe placebo avant le passage au létrazole et à 2,3 % dans le groupe létrazole après le passage au létrazole. Des 120 patientes victimes d'une fracture sur les 1551 qui avaient délaissé le placebo au profit du létrazole, 76 avaient déjà subi une fracture alors qu'elles étaient sous placebo (et 7 d'entre elles en avaient subi plus de 1).

Chez les 77 patientes qui sont passées du placebo au létrazole, la DMO de la hanche et de la colonne lombaire témoignait d'une réduction médiane d'environ 1 à 3 % par rapport au départ lors des première, deuxième, troisième et quatrième visites annuelles ayant suivi le passage au létrazole. La durée médiane du traitement a été de 60 mois pour le létrazole, de 22 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrazole et de 43 mois pour le groupe placebo après le passage au létrazole.

Les résultats de la sous-étude MA-17 sur les lipides (durée médiane du traitement par létrazole de 60 mois) n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes létrazole et placebo. Les participantes à cette sous-étude ne présentaient aucun antécédent d'hyperlipidémie. Les médecins doivent continuer de surveiller régulièrement la lipidémie de leurs patientes, conformément à la pratique et aux recommandations cliniques courantes destinées aux femmes ménopausées.

### **Effets indésirables observés durant le traitement de première intention**

Dans l'ensemble, 455 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique ont reçu du létrazole dans le cadre d'un essai clinique bien conçu; elles ont été exposées au médicament pendant une période médiane de 11 mois. La fréquence des effets indésirables a été comparable durant l'emploi de létrazole et celui du tamoxifène. Les effets indésirables le plus souvent rapportés ont été les douleurs osseuses, les bouffées de chaleur, les dorsalgies, les nausées, l'arthralgie et la dyspnée. Des effets indésirables autres que l'évolution de la tumeur ont forcé l'abandon du traitement par 10 (2 %) des 455 femmes recevant le létrazole et 15 (3 %) des 455 patientes recevant le tamoxifène.

Le tableau suivant illustre les effets indésirables considérés possiblement liés au traitement, survenus chez plus de 2,0 % des patientes (sous létrazole ou tamoxifène) lors d'une étude clinique bien contrôlée, où les patientes recevaient 2,5 mg/jour de létrazole ou 20 mg/jour de tamoxifène.

**Tableau 4**

Réactions indésirable Système ou appareil / Terme privilégié	Létrozole n = 455 (%)	Tamoxifène n = 455 (%)
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	6,6	6,4
Constipation	2,4	1,3
Vomissements	2,2	1,5
<b>Effets généraux et point d'administration</b>		
Fatigue	2,6	2,4
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Baisse de l'appétit	1,6	3,3
Augmentation de l'appétit	1,8	2,0
<b>Système nerveux</b>		
Céphalées	2,2	2,4
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>		
Alopécie	5,5	3,3
Hyperhidrose	2,0	2,9
<b>Système vasculaire</b>		
Bouffées de chaleur	16,7	14,3
Manifestations thromboemboliques	1,5	1,9

**Effets indésirables signalés en traitement de seconde intention**

Le tableau suivant résume, par ordre de fréquence décroissante, les effets indésirables considérés possiblement liés au traitement, et dont l'incidence dépassait 1,0 % sous létrazole durant un essai clinique contrôlé de durée ≤ 33 mois, comparant 2,5 mg/jour de létrazole à 160 mg/jour d'acétate de mégestrol.

**Tableau 5**

Réaction indésirable	Létrozole % (n = 174)	Acétate de mégestrol % (n = 189)
Céphalées	6,9	4,8
Nausées	6,3	4,2
(Edème périphérique	6,3	3,7
Fatigue	5,2	6,3
Bouffées de chaleur	5,2	3,7
Raréfaction des cheveux	3,4	1,1
Éruption cutanée <sup>1</sup>	3,4	0,5
Vomissements	2,9	1,6
Dyspepsie	2,9	1,6
Gain de poids	2,3	8,5

Réaction indésirable	Létrozole % (n = 174)	Acétate de mégestrol % (n = 189)
Douleurs ostéomusculaires <sup>2</sup>	2,3	1,1
Baisse de l'appétit	2,3	1,1
Hémorragie vaginale	1,7	3,2
Leucorrhée	1,7	2,6
Constipation	1,7	2,1
Étourdissement	1,1	3,7
Augmentation de l'appétit	1,1	3,7
Hyperhidrose	1,1	2,1

<sup>1</sup> Incluant les éruptions érythémateuses et maculopapuleuses.

<sup>2</sup> Incluant les douleurs au bras, au dos, aux jambes et aux os.

On n'observait aucune différence de fréquence ou de gravité des événements indésirables, que les patientes aient moins de 55 ans, de 55 à 69 ans ou 70 ans et plus.

### **Effets indésirables signalés en pharmacosurveillance**

D'autres effets indésirables du médicament sont présentés ci-dessous (Tableau 6), dont certains ont été déclarés spontanément. Considérant que les événements déclarés spontanément sont signalés volontairement par une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir clairement un lien causal à l'exposition au létrazole.

**Tableau 6 Autres effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation chez les patientes recevant du létrazole.**

<b>Affections du système lymphatique ou sanguin</b>	Leucopénie
<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations, tachycardie, événements cardiaques ischémiques (y compris un nouveau diagnostic d'angine ou l'aggravation d'une angine existante, une angine nécessitant une chirurgie, un infarctus du myocarde et une ischémie myocardique), fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, insuffisance cardiaque
<b>Troubles oculaires</b>	Cataracte, irritation des yeux et vision trouble
<b>Appareil digestif</b>	Dyspepsie, douleur abdominale, stomatite, sécheresse de la bouche
<b>Effets généraux et point d'administration</b>	Pyrexie, sécheresse des muqueuses, soif
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	Hausse des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, ictere, hépatite
<b>Troubles de l'appareil immunitaire</b>	Réaction anaphylactique
<b>Infections et infestations</b>	Infection urinaire
<b>Lésions, intoxication et complications liées à une intervention</b>	Chute <sup>1</sup>
<b>Examens physiques et épreuves de laboratoires</b>	Gain de poids, baisse de poids, élévation des aminotransférases
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>	Myalgie, ostéoporose, fractures

<b>Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)</b>	Douleur tumorale <sup>2</sup>
<b>Troubles du système nerveux</b>	Somnolence, altération de la mémoire, dysesthésie (incluant les paresthésies et l'hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien
<b>Troubles psychiatriques</b>	Anxiété (incluant la nervosité), irritabilité
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	Pollakiurie
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et du sein</b>	Pertes vaginales, douleur aux seins
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Toux
<b>Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés</b>	Éruptions cutanées (incluant les éruptions érythémateuses, maculopapuleuses, psoriasiformes et vésiculeuses), prurit, sécheresse de la peau, urticaire, œdème de Quincke, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique
<b>Troubles vasculaire</b>	Thrombophlébite (incluant les thrombophlébites superficielles ou profondes), hypertension, embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébrovasculaire

<sup>1</sup> Dans certains cas signalés après la commercialisation, une chute a été rapportée comme étant la conséquence d'autres effets indésirables tels que les étourdissements et le vertige.

<sup>2</sup> Les douleurs tumorales ont été rapportées seulement dans le contexte métastatique.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions avec des médicaments

**Médicaments pouvant altérer les concentrations sériques de létrazole :** Le létrazole est principalement métabolisé par le foie, et les isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 du cytochrome P450 assurent la médiation de la clairance métabolique du létrazole. Par conséquent, l'élimination générale du létrazole peut être influencée par des médicaments connus pour affecter les isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Une étude d'interaction clinique avec la cimétidine (un inhibiteur non spécifique des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4) a indiqué que l'administration concomitante de ce produit avec le létrazole ne s'est pas traduite par une interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

### **Médicaments pouvant augmenter les concentrations sériques de létrazole**

Les inhibiteurs de l'activité des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 pourraient réduire le métabolisme du létrazole et, de ce fait, en augmenter les concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., le kéroconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, la clarithromycine et la téli-thromycine) ou de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2A6 (p. ex., le méthoxsalène) peut accroître l'exposition au létrazole. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patientes qui reçoivent de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6.

## **Médicaments pouvant réduire les concentrations sériques de létrazole**

Les inducteurs de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme du létrazole et, de ce fait, en diminuer les concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de médicaments qui induisent l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peut réduire l'exposition au létrazole. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patientes qui reçoivent de puissants inducteurs de l'isoenzymes CYP3A4. On ne connaît pas de médicament inducteur de l'isoenzyme CYP2A6.

L'administration concomitante de létrazole et de 20 mg de tamoxifène par jour a entraîné une réduction moyenne des concentrations plasmatiques de létrazole de 37,6 %. Le mécanisme de cette interaction est inconnu (voir **Emploi concomitant d'autres anticancéreux**).

**Médicaments dont les concentrations sériques générales peuvent être altérées par le létrazole**  
: *In vitro*, le létrazole inhibe l'isoenzyme CYP2A6 du cytochrome P450 et, modérément, l'isoenzyme CYP2C19, mais la pertinence clinique de cette constatation est inconnue. Les produits médicinaux ayant un indice thérapeutique étroit et qui sont des substrats de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex., la phénytoïne et le clopidrogel) doivent être employés avec prudence lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec le létrazole. Aucun substrat doté d'un indice thérapeutique étroit n'est connu pour l'isoenzyme CYP2A6.

Une étude d'interaction clinique avec la warfarine (un substrat de l'isoenzyme CYP2C9) a indiqué que l'administration concomitante de ce produit avec le létrazole ne s'est pas traduite par une interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

L'examen de la base de données des essais cliniques n'a révélé aucune autre interaction cliniquement pertinente avec d'autres médicaments fréquemment prescrits.

**Utilisation concomitante d'autres anticancéreux** : L'administration concomitante quotidienne de létrazole et de 20 mg de tamoxifène abaissait de 38 % en moyenne la concentration plasmatique de létrazole. La portée clinique de cette baisse n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs.

On ne dispose actuellement d'aucune expérience clinique sur l'utilisation du létrazole en association avec d'autres anticancéreux.

## **Interactions avec des aliments**

Les aliments ralentissent légèrement l'absorption du médicament ( $t_{max}$  médian : 1 heure [à jeun] c. 2 heures [non à jeun];  $C_{max}$  moyenne :  $129 \pm 20,3$  nmol/l [à jeun] vs  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l [non à jeun]), mais la quantité de médicament absorbée (surface sous la courbe ou SSC) demeure inchangée. Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption serait sans portée clinique, et le létrazole peut être pris avec ou sans aliments.

## **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

Aucun effet cliniquement significatif du médicament sur des épreuves de laboratoire n'a été constaté.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Données insuffisantes pour recommander un ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique grave (voir **Insuffisance hépatique**).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

**Adultes:** La posologie recommandée est de 1 comprimé de 2,5 mg, 1 fois par jour.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, la durée prévue du traitement est de 5 ans

Dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé, le traitement par létrazole est prévu durant 5 ans et devrait être amorcé dans les 3 mois qui suivent la fin d'un traitement adjuvant standard par le tamoxifène d'une durée approximative de 5 ans.

Dans le cadre du traitement de première ou de deuxième intention du cancer du sein avancé, il faut poursuivre l'administration de létrazole jusqu'à l'apparition de signes d'évolution tumorale.

### **Populations particulières**

**Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose de APO-LETROZOLE n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère ou modérée (cote A ou B selon l'échelle de Child-Pugh). On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un réglage de la dose chez les patientes atteintes du cancer du sein et souffrant d'insuffisance hépatique grave (cote C selon l'échelle de Child-Pugh). Par conséquent, on doit exercer une surveillance étroite des patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave afin de déceler tout effet indésirable éventuel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\geq 10$  mL/min). On ne dispose pas de données suffisantes chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale et dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Enfants (< 18 ans) :** le létrazole est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité du létrazole chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

### **Dose oubliée**

La dose manquée devrait être prise dès que la patiente s'aperçoit de son oubli. Toutefois, si l'heure de la dose suivante est presque arrivée, il faut sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose à l'heure prévue. La dose ne doit pas être doublée puisqu'à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 2,5 mg, on a observé un dépassement du comportement linéaire en matière d'exposition générale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **Administration**

Le létrazole doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture (voir **Interactions avec des aliments**).

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, contactez immédiatement le centre antipoison le plus proche.

Des cas isolés de surdosage de létrazole ont été signalés. La plus forte dose ingérée en une prise était de 125 mg (50 comprimés). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé lors du surdosage, mais le manque de données empêche de faire des recommandations thérapeutiques précises. Lors des études sur dose unique, la plus forte dose administrée (30 mg) était bien tolérée; lors des études à doses multiples, la plus forte dose administrée (10 mg) était bien tolérée.

En général, en cas de surdosage de létrazole, on doit administrer un traitement symptomatique de soutien et surveiller les signes vitaux chez tous les patients. L'hémogramme et le bilan hépatique doivent être surveillés chez les patients symptomatiques. En cas de vomissements ou de diarrhées importants, il faut surveiller l'hydratation et le niveau des électrolytes. Dans certains cas, l'administration de charbon activé pourrait être appropriée.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le létrazole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, puissant et très spécifique. Il inhibe l'aromatase par liaison compétitive à l'hème du cytochrome P-450 de l'enzyme, provoquant une diminution de la synthèse des œstrogènes dans tous les tissus.

### **Pharmacodynamie**

Le létrazole exerce son action antinéoplasique en privant les cellules cancéreuses mammaires œstrogénodépendantes de l'un de leurs stimuli de croissance. Après la ménopause, la synthèse des œstrogènes dépend essentiellement de l'aromatase, qui transforme les androgènes surrénaux (principalement l'androstenedione et la testostérone) en estrone (E1) et en estradiol (E2). On peut supprimer la synthèse des œstrogènes dans les tissus périphériques et dans le tissu cancéreux lui-même, en inhibant spécifiquement l'aromatase.

Chez la femme ménopausée saine, une dose orale unique de 0,1, de 0,5 ou de 2,5 mg de létrazole abaisse le taux sérique d'estrone de 75 % à 78 % et le taux sérique d'estradiol de 78 %, par rapport aux valeurs de départ. L'effet inhibiteur maximal est atteint en 48 à 78 heures.

Chez la femme ménopausée atteinte de cancer du sein avancé, l'administration de doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg de létrazole abaisse de 75 % à 95 % le taux plasmatique d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone, par rapport aux valeurs de départ. À partir de 0,5 mg de létrazole,

le taux plasmatique d'estrone et de sulfate d'estrone est souvent inférieur au seuil de détection, témoignant d'une inhibition plus marquée de la production d'œstrogènes à ces doses. L'inhibition œstrogénique se maintenait tout au long du traitement chez toutes les patientes.

Le létrazole inhibe l'aromatase de manière très spécifique. Aucune perturbation de la synthèse des corticoïdes surrénaux n'a été observée. On ne notait aucun changement cliniquement pertinent du taux plasmatique de cortisol, d'aldostéron, de 11-désoxcortisol, de 17-hydroxyprogesterone et d'ACTH (hormone corticotrope) ni de l'activité rénine plasmatique, chez des femmes ménopausées recevant du létrazole à raison de 0,1 à 5 mg par jour. L'épreuve de stimulation par l'ACTH, réalisée après 6 et 12 semaines sous létrazole à raison de 0,1 à 5 mg/jour, ne révélait aucune diminution de production d'aldostéron et de cortisol. Il n'est donc pas nécessaire d'administrer un supplément de glucocorticoïdes ou de minéralocorticoïdes.

Le létrazole n'avait aucun effet sur le taux plasmatique d'androgènes (androstenedione et testostérone) de femmes ménopausées saines ayant reçu une dose unique (0,1; 0,5 ou 2,5 mg) de létrazole, ni sur le taux plasmatique d'androstenedione de patientes ménopausées ayant reçu des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg du médicament. Ces résultats indiquent l'absence d'accumulation des précurseurs androgéniques. Le létrazole n'affecte ni le taux plasmatique de LH et de FSH, ni la fonction thyroïdienne, comme en témoignent les épreuves de captage de TSH, de T4 et de T3.

L'effet des inhibiteurs de l'aromatase, y compris le létrazole, sur l'inhibition œstrogénique peut se solder par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une hausse des taux de fractures osseuses et d'ostéoporose. Tant au cours du traitement adjuvant que du traitement adjuvant prolongé, on a observé, après une durée médiane de traitement de 60 mois, un risque significativement plus élevé d'ostéoporose et de fractures cliniques chez les patientes traitées par le létrazole que chez celles recevant le tamoxifène (traitement adjuvant) ou le placebo (traitement adjuvant prolongé) (voir aussi **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacodynamie humaine**).

Une sous-étude sur les os (suivi médian de 61 mois) portant sur le traitement adjuvant prolongé a révélé une diminution significativement plus importante de la DMO médiane de la hanche totale par rapport au début de l'étude chez les femmes prenant du létrazole que chez celles sous placebo, après 2 ans de traitement. Cependant, aucune variation significative de la DMO de la colonne lombaire n'a été recensée (voir aussi **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacodynamie humaine**).

Dans une étude visant à comparer le traitement adjuvant par le létrazole et le tamoxifène sur une durée de 2 ans (D2407), des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été observées tout au long des 2 années de traitement quant à la variation de la DMO par rapport aux valeurs initiales (voir aussi **ESSAIS CLINIQUES** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacodynamie humaine**).

Dans le cadre d'une sous-étude sur les lipides (suivi médian : 62 mois) portant sur le traitement adjuvant prolongé, aucune différence significative n'a été observée entre le létrazole et le placebo en ce qui concerne le taux de cholestérol total ou de toute autre fraction lipidique (voir aussi **ESSAIS CLINIQUES** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacodynamie humaine**).

Durant l'étude visant à comparer le létrazole et le tamoxifène administrés comme traitement adjuvant pendant 2 ans, les taux médians de cholestérol total et de cholestérol LDL sont demeurés stables chez les femmes sous létrazole, mais ont baissé chez celles recevant le tamoxifène. Par conséquent, les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, ainsi que le rapport C-HDL:C-LDL, montraient une différence significative entre les traitements, en faveur du tamoxifène (voir aussi **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie humaine**).

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le létrazole est absorbé rapidement et complètement par le tube digestif (biodisponibilité absolue : 99,9 %). Les aliments ralentissent légèrement l'absorption du médicament ( $t_{max}$  médian : 1 heure [à jeun] c. 2 heures [non à jeun];  $C_{max}$  moyenne :  $129 \pm 20,3$  nmol/l [à jeun] c.  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l [non à jeun]), mais la quantité de médicament absorbée (surface sous la courbe ou SSC) demeure inchangée. Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption serait sans portée clinique, et le létrazole peut être pris avec ou sans aliments.

**Distribution :** Le létrazole est rapidement et largement distribué dans les tissus ( $Vdss$  :  $1,87 \pm 0,47$  l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, atteint environ 60 %. La concentration du létrazole dans les érythrocytes atteint environ 80 % de sa concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrazole marqué au  $C^{14}$ , environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondait au médicament inchangé. L'exposition générale aux dérivés est donc faible.

**Métabolisme :** La principale voie d'élimination du létrazole ( $Cl_m = 2,1$  l/h) consiste en biotransformation du médicament en un dérivé carbinol pharmacologiquement inactif, le CGP 44645; la biotransformation est lente par rapport au débit sanguin hépatique (environ 90 l/h). On a constaté que les isoenzymes 3A4 et 2A6 des cytochromes P-450 pouvaient transformer le létrazole en son dérivé. Dans le cas de l'isoenzyme 3A4, le métabolisme du létrazole n'était pas saturable jusqu'à des concentrations égales à 100  $\mu\text{mol/L}$ , tandis qu'avec l'isoenzyme 2A6, il a été possible d'observer une saturation apparente à des concentrations supérieures à 12,5  $\mu\text{mol/L}$ . La formation de dérivés mineurs non identifiés ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination du létrazole. Dans les deux semaines suivant l'administration à des volontaires ménopausées saines de 2,5 mg de létrazole marqué au  $C^{14}$ ,  $88,2 \pm 7,6$  % de la radioactivité avaient abouti dans l'urine et  $3,8 \pm 0,9$  %, dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine en 216 heures ( $84,7 \pm 7,8$  % de la dose) correspondait au glucuronide du dérivé carbinol, environ 9 %, à 2 dérivés non identifiés et 6 %, à la molécule mère.

**Excrétion :** La demi-vie apparente moyenne de la phase terminale d'élimination dans le plasma varie d'environ 2-5 jours. Après administration répétée de 2,5 mg/jour, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 6 semaines. À l'équilibre, la concentration plasmatique est environ 7 fois plus élevée qu'après dose unique de 2,5 mg, et 1,5-2 fois plus élevée que la valeur escomptée à partir de la concentration produite par une dose unique. La pharmacocinétique du létrazole à 2,5 mg/jour n'est donc pas tout à fait linéaire. Cependant, la concentration à l'équilibre demeurant stable, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du létrazole.

### **Linéarité et non-linéarité du comportement**

La pharmacocinétique du létrazole s'est montrée proportionnelle à la dose après l'administration de

doses uniques par voie orale pouvant atteindre 10 mg (éventail posologique : de 0,01 à 30 mg) et après l'administration de doses quotidiennes pouvant atteindre 1,0 mg (éventail posologique : de 0,1 à 5 mg). Après l'administration d'une dose unique de 30 mg par voie orale, on a observé une augmentation de la valeur de l'ASC pouvant surpasser jusqu'à 7,5 fois la dose proportionnelle. Après l'administration de doses quotidiennes égales à 2,5 et 5 mg, les valeurs de l'ASC ont augmenté d'environ 3,8 et 12 fois, au lieu de 2,5 et 5 fois, respectivement, comparativement à la dose de 1,0 mg/jour. La dose recommandée de 2,5 mg/jour peut donc être une dose limite à laquelle on commence à observer un dépassement du phénomène de proportionnalité, tandis qu'à la dose de 5 mg/jour, ce phénomène est plus prononcé. Le phénomène de dépassement de la proportionnalité peut être le résultat d'une saturation des processus métaboliques d'élimination.

## RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C , à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-LETROZOLE, comprimés de 2,5 mg : Chaque comprimé pelliculé jaune foncé, rond, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « LET » sur « 2.5 » de l'autre contient 2,5 mg de létrazole. Offert en plaquettes alvéolées de 3 x 10 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif létrazole, les comprimés contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : composés cellulosiques (cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose et méthylhydroxypropylcellulose), dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

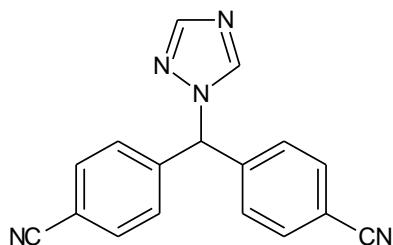
#### Produit actif

Dénomination internationale : Létrozole

Nom chimique : 4,4'-[ $(1H$ -1,2,4-triazol-1-yl) methylene]bis-benzonitrile

Formule moléculaire et poids moléculaire : C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub> et 285,3 (g/mol)

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

**Caractéristiques physiques :**

Poudre blanche ou jaunâtre.

**Solubilité :**

Très soluble dans le dichlorométhane, peu soluble dans le méthanol et presque insoluble dans l'eau.

Profil quantitatif de solubilité aqueuse du létrazole en fonction du pH :

Milieu*	pH final	Solubilité (mg/ml)	Volume de solubilité (ml) de la dose (2,5 mg)
H <sub>2</sub> O	7,4	0,023	111
HCl 0,01N	2,1	0,066	38
HCl 0,1N	1,3	0,113	22
L	1,4	0,101	25
TP pH 2,5	2,5	0,048	52
TP pH 3,5	3,6	0,037	67
TP pH 4,5	4,8	0,057	44
TP pH 5,5	5,7	0,038	66
TP pH 6,0	6,2	0,043	59
TP pH 6,8	6,9	0,036	70
TP pH 7,2	7,3	0,039	63
TP pH 7,5	7,8	0,040	62

\*TP - tampon de phosphate de potassium (0,05M)

Point de fusion : 181 °C à 183 °C

pKa : pKa<sub>1</sub>: 1,63 ± 0,19 (monoprotoné);

pKa<sub>2</sub>: -5,28 ± 0,31 (biprotoné)

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, équilibrée, à double insu et à double permutation des groupes portant sur dose unique à jeun a été réalisée chez 19 femmes ménopausées en bonne santé. La rapidité et l'importance de l'absorption du létrazole ont été mesurées et comparées après une dose orale unique de 1 comprimé de 2,5 mg d'APO-LETROZOLE (létrazole) ou de Femara® (létrazole). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

### Résumé des données de biodisponibilité comparée

Résumé des données de biodisponibilité comparée Létrozole (Dose unique de 2,5 mg : 1 comprimé de 2,5 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	APO-LETROZOLE (Apotex inc.) (Canada)	Femara®† (Novartis Pharma Canada inc.) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/ml)	1175,027 1200,857 (21,2%)	1170,115 1187,443 (17,8%)	100,3%	96,07 -- 104,69 %
SSC <sub>I</sub> (ng·h/ml)	2427,821 2634,337 (45,4%)	2447,873 2601,253 (40,9%)	99,3%	88,11 -- 111,86%
C <sub>max</sub> (ng/ml)	41,956 42,611 (16,1%)	38,972 39,690 (19,1%)	107,2%	98,94 -- 116,22%
T <sub>max</sub> § (h)	2,000 (0,750 - 3,500)	2,330 (1,250 - 5,000)		
T <sub>1/2</sub> € (h)	76,988 (44,3%)	79,924 (49,7%)		

§ Médiane arithmétique (fourchette) seulement.  
€ Moyenne arithmétique (% CV) seulement.  
† Femara®, fabriqué par Novartis Pharma Canada inc., a été acheté au Canada.

## Traitement adjuvant du cancer du sein postménopausique précoce, l'étude BIG 1-98

Lors d'une étude multicentrique à double insu (BIG 1-98) sur le traitement adjuvant menée auprès de plus de 8000 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection, les patientes ont été affectées au hasard à l'un des groupes de traitement suivants :

- A. du tamoxifène durant 5 ans
- B. du létrazole durant 5 ans
- C. du tamoxifène durant 2 ans puis du létrazole durant 3 ans
- D. du létrazole durant 2 ans puis du tamoxifène durant 3 ans

Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans maladie (période entre la répartition aléatoire et la survenue d'une des manifestations suivantes : récidive locorégionale ou récidive à distance du cancer primitif, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive ou décès toutes causes confondues). Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie globale, la survie sans maladie généralisée, l'apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, la survie sans apparition de métastases à distance, le temps écoulé avant la récidive du cancer du sein et le temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance.

L'analyse principale (AP) –comprenait des données sur les patientes faisant partie de tous les groupes de traitement, mais le suivi auprès des deux groupes de patientes ayant pris les deux traitements consécutivement – a été tronqué 30 jours après la substitution. L'AP originale a été menée après un traitement d'une durée médiane de 24 mois et un suivi médian de 26 mois (Tableau 7 et Figures 1 et 2). En 2005, à la lumière de données l'AP originale démontrant un avantage significatif du létrazole sur la survie sans maladie comparativement au tamoxifène (RR : 0,81; IC à 95 % : 0,70, 0,93;  $p = 0,003$ ) (Tableau 7) et des recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, le protocole de l'étude a été amendé : l'insu a été levé dans les groupes recevant le tamoxifène, et les patientes qui avaient reçu cet agent durant 2 à 4,5 ans ont eu la possibilité de passer au létrazole, soit pour terminer leur traitement adjuvant ou encore, pour celles qui avaient reçu le tamoxifène durant au moins 4,5 ans, pour entreprendre un traitement adjuvant prolongé. Au total, 632 (26 %) patientes ont choisi de passer au traitement par létrazole, dont 448 afin de terminer leur traitement adjuvant et 184, afin d'entreprendre le traitement adjuvant prolongé (de ces 184 patientes, 12 sont passées à un autre inhibiteur de l'aromatase).

L'analyse principale n'est pas conçue de manière optimale pour évaluer l'effet de létrazole après une plus longue période car, dans deux groupes de traitement, le suivi a été tronqué après environ 25 mois. En dépit de la confusion créée par le passage sélectif au traitement par létrazole dans le groupe du traitement de référence par le tamoxifène, l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie offre des données comparatives sur 5 ans entre la monothérapie par létrazole et la monothérapie par le tamoxifène (Tableau 9). Environ 7 % du nombre total d'années-patients représentant le suivi des groupes traités par le tamoxifène seul ont été influencés par la permutation sélective dans l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie.

Certaines caractéristiques de départ de la population étudiée sont présentées au tableau 7.

**Tableau 7 : Traitement adjuvant : données démographiques (échantillon ITT)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Analyse principale (AP)</b>		<b>Analyse des groupes ayant reçu une monothérapie (AGM)</b>	
	<b>Létrozole n = 4003 (%)</b>	<b>Tamoxifène n = 4007 (%)</b>	<b>Létrozole n = 2463 (%)</b>	<b>Tamoxifène n = 2459 (%)</b>
Age (médian, an)	61	61	61	61
Plage d'âges (an)	38-89	39-90	38-88	39-90
État des récepteurs hormonaux (%)				
RO + et/ou RP +	99,7	99,7	99,7	99,7
Inconnu	0,3	0,3	0,3	0,3
Atteinte ganglionnaire (%)				
Aucune atteinte ganglionnaire	52	52	50	52
Atteinte ganglionnaire	41	41	43	41
Inconnue	7	7	7	7
Chimiothérapie adjuvante antérieure (%)	24	24	24	24
Race				
Blanche	97,4	97,6	97,6	98,2
Noire	0,3	0,1	0,2	<0,1
Asiatique	0,4	0,4	0,5	0,4
Autres/données manquantes	1,9	1,8	1,6	1,3

### Résultats sur l'efficacité de l'analyse principale

Les données du tableau 8 et des figures 1 et 2 illustrent les résultats de l'analyse principale comprenant les données des groupes sans changement de traitement (groupes A et B) ainsi que les données partielles 30 jours après la substitution dans les groupes à changement de traitement (groupes C et D). Les données du Tableau 7 sont les résultats de l'analyse principale après 26 et 60 mois de suivi (durée médiane).

Dans l'analyse initiale, menée après un suivi médian de 26 mois, les taux estimés de survie sans maladie à 5 ans étaient de 84,0 % pour létrozole et de 81,4 % pour le tamoxifène.

**Tableau 8 : Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter de l'analyse principale) : durée médiane du suivi : 26 mois et 60 mois**

<b>Paramètre</b>	<b>Analyse principale originale</b>	<b>Analyse principale actualisée</b>
	<b>Durée médiane du suivi : 26 mois</b>	<b>Durée médiane du suivi : 60 mois</b>
	<b>Durée médiane du traitement : 24 mois</b>	<b>Durée médiane du traitement : 32 mois</b>
	<b>Risque relatif (IC à 95 %); P</b>	<b>Risque relatif (IC à 95 %); P</b>
Survie sans maladie <sup>1</sup>	0,81 (0,70, 0,93); p = 0,003	0,86 (0,77, 0,96); p = 0,008
Survie sans maladie excluant les deuxièmes tumeurs primitives	0,79 (0,68, 0,92); p = 0,002	0,85 (0,76, 0,96); p = 0,008
Temps écoulé avant la survenue de métastases à distance <sup>2</sup>	0,73 (0,60, 0,88)	0,79 (0,68, 0,92)
Survie sans métastases à distance <sup>3</sup>	0,82 (0,70, 0,97)	0,84 (0,74, 0,95)
Survie sans maladie généralisée <sup>4</sup>	0,83 (0,72, 0,97)	0,87 (0,77, 0,98)

Paramètre	Analyse principale originale	Analyse principale actualisée
	Durée médiane du suivi :	Durée médiane du suivi :
	26 mois	60 mois
	Durée médiane du traitement : 24 mois	Durée médiane du traitement : 32 mois
	Risque relatif (IC à 95 %); P	Risque relatif (IC à 95 %); P
Cancer du sein controlatéral (invasif)	0,61 (0,35, 1,08)	0,76 (0,50, 1,15)
Survie globale	0,86 (0,70, 1,06)	0,87 (0,75, 1,01)

<sup>1</sup> Manifestations touchant la survie sans maladie : récidive locorégionale, apparition de métastases à distance, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d'une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.

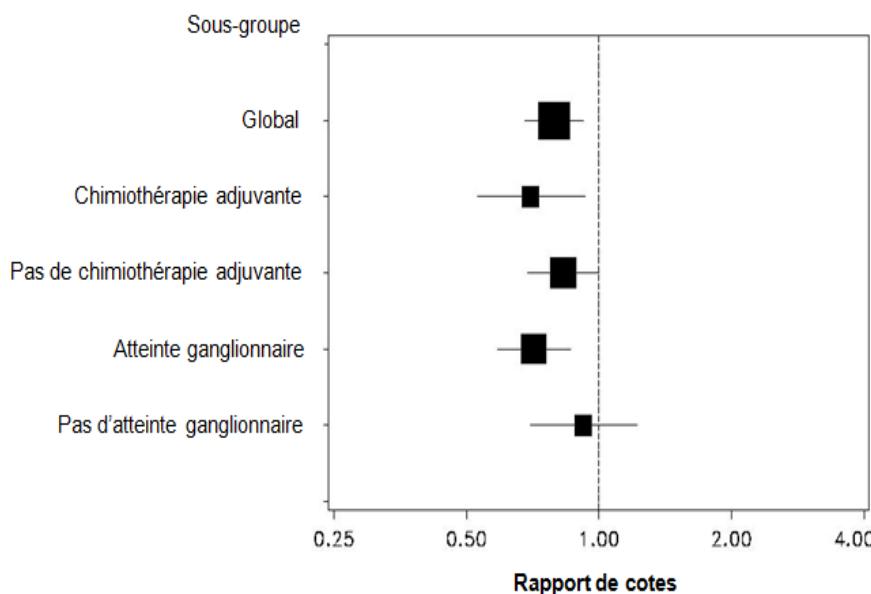
<sup>2</sup> Risque de métastases à distance seulement.

<sup>3</sup> Manifestation touchant la survie sans métastases à distance : métastase à distance ou décès toutes causes confondues, selon ce qui se produit en premier.

<sup>4</sup> Manifestations touchant la survie sans maladie généralisée : même définition que celle du protocole, à l'exclusion de l'ensemble des manifestations touchant le sein.

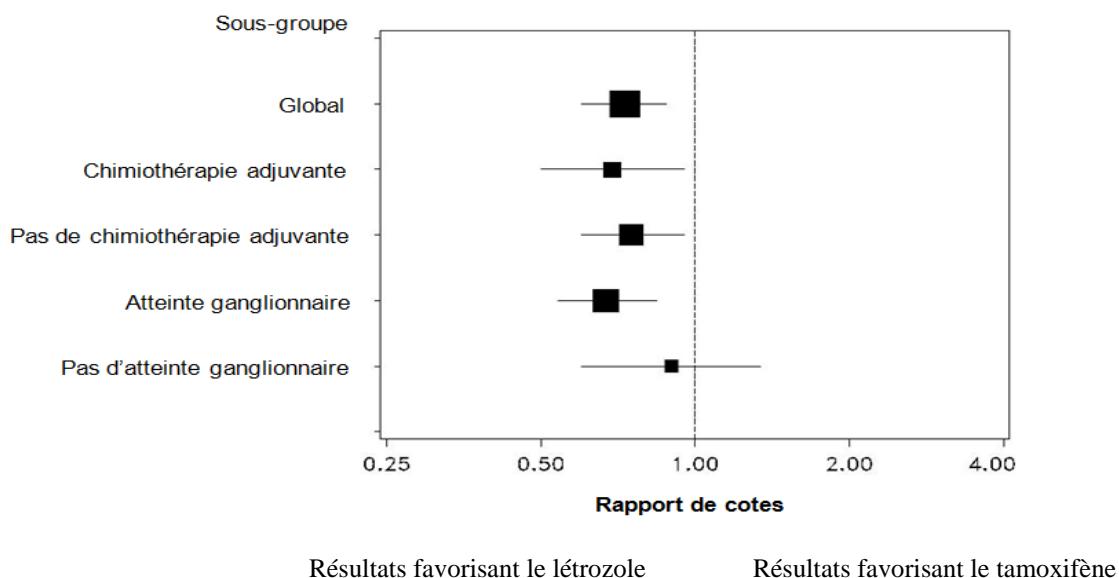
\*Remarque : Dans l'analyse originale, la durée médiane du traitement était de 24 mois. Pour l'analyse actualisée, la durée de traitement dans les 2 groupes ayant reçu les médicaments de façon consécutive a été tronquée 30 jours après la substitution des traitements (à environ 2 ans), alors que dans les groupes ayant reçu une monothérapie, la durée médiane de traitement était de 60 mois. La troncation effectuée dans 2 groupes a donné une durée médiane globale de traitement d'environ 32 mois.

**Figure 1 : Graphique illustrant la survie sans maladie par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)**



Résultats favorisant le létrazole Résultats favorisant le tamoxifène

**Figure 2 : Graphique illustrant le temps écoulé avant la survenue de métastases à distance par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)**



La position des blocs noirs indique le risque relatif, alors que les lignes traversant les blocs représentent l'intervalle de confiance à 95 %. La taille des blocs est proportionnelle au nombre d'événements.

### Résultats d'efficacité de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie

Les résultats de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie, durant laquelle on a comparé l'efficacité de létrazole en monothérapie à celle du tamoxifène en monothérapie après un traitement d'une durée médiane de 5 ans et un suivi d'une durée médiane de 96 mois, sont présentés au Tableau 9.

**Tableau 9 Principaux résultats d'efficacité après un traitement d'une durée médiane de 60 mois et un suivi d'une durée médiane de 96 mois (population en intention de traiter de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie)**

	Letrozole N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p <sup>1</sup>
<b>Survie sans maladie</b> Manifestations (définition du protocole) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%)	85,5	82,5		
Manifestations (à l'exclusion de l'apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein)	552	619	0,87 (0,77, 0,97)	0,01
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%)	87,4	84,7		
<b>Survie globale</b> Nombre de décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	

<b>Métastases à distance</b>	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	
<b>Survie sans métastases à distance</b> (paramètre secondaire)	477	525	0,89 (0,78, 1,01)	
<b>Survie sans maladie généralisée</b> (paramètre secondaire) Définition du protocole	571	625	0,89 (0,80, 1,00)	
À l'exclusion de l'apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein)	496	544	0,89 (0,79, 1,01)	
<b>Cancer du sein controlatéral (invasif)</b> (paramètre secondaire)	45	71	0,62 (0,43, 0,90)	

<sup>1</sup> Test de Mantel-Haenzel, avec stratification en fonction de l'option de répartition aléatoire et de l'administration d'une chimiothérapie antérieure.

<sup>2</sup> Manifestations touchant la survie sans maladie : récidive locorégionale, apparition de métastases à distance, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d'une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.

### TraITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES, L'ÉTUDE D2407 (VOIR AUSSI PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE)

L'étude D2407 était un essai multicentrique de phase III, mené en mode ouvert après répartition aléatoire visant à comparer les effets sur la densité minérale osseuse (DMO), les marqueurs osseux et le bilan lipidique sérique à jeun de 2 traitements adjuvants, le létrazole et le tamoxifène. En tout, 263 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection ont été réparties en 2 groupes qui ont reçu soit le létrazole à raison de 2,5 mg par jour pendant 5 ans (133 femmes ménopausées), soit du tamoxifène à raison de 20 mg par jour durant 2 ans, puis le létrazole chaque jour durant 3 ans (130 patientes).

Le principal objectif de l'étude était de comparer les effets des 2 traitements sur la DMO de la colonne lombaire (L2-L4), évalués en fonction du pourcentage de variation entre le début de l'étude et la 2<sup>e</sup> année de traitement (évaluation centralisée fondée sur l'absorptiométrie biphotonique à rayons X [DXA]).

Après 24 mois, la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) montrait une diminution médiane de 4,1 % dans le groupe létrazole comparativement à une augmentation médiane de 0,3 % dans le groupe tamoxifène (différence = 4,4 %), ce qui représente une différence statistiquement significative en faveur du tamoxifène ( $p < 0,0001$ ). Des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été signalées quelle que soit la catégorie de score T initial.

À 24 mois, la DMO de la hanche totale avait diminué de 3,0 % (médiane) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe létrazole alors qu'elle avait augmenté de 1,2 % (médiane) dans le groupe tamoxifène (différence significative de 4,2 %). Des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été signalées quelle que soit la catégorie de score T initial.

L'évaluation centralisée a démontré une diminution d'au moins 8 % de la DMO de la colonne lombaire ou de la hanche totale entre le début de l'étude et la 2<sup>e</sup> année de traitement chez un nombre significativement plus important de patientes recevant le létrazole que de patientes traitées par le tamoxifène (colonne lombaire : létrazole 15,5 % ; tamoxifène 1,0 % et hanche totale : létrazole 7,8 % ; tamoxifène 3,1 %). Au cours des 2 années de traitement, des fractures ont été signalées (selon l'évaluation centralisée, réalisée à l'insu) chez 20 patientes (15 %) du groupe traité

par le létrazole et chez 22 patientes (17 %) du groupe recevant le tamoxifène. De celles-ci, 7 patientes (5 %) de chaque groupe avaient subi des fractures cliniques. Le taux de fracture n'était pas significativement différent entre les traitements. Toutes les patientes devaient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. Un traitement par des bisphosphonates a été amorcé après le début de l'étude chez 14 % des patientes recevant le létrazole et 5 % des patientes sous tamoxifène.

Après 5 ans, chez les patientes du groupe létrazole, on a relevé en comparaison des valeurs initiales une baisse médiane de 5,66 % de la DMO de la colonne lombaire ( $n = 56$ ) et une baisse médiane de 5,77 % de la DMO de la hanche totale ( $n = 62$ ). Par ailleurs, une tendance générale à la baisse a été observée pour le score T sur cette période de 5 ans. Parmi les patientes dont les résultats à l'examen DXA ont fait l'objet d'une évaluation centralisée et qui avaient reçu un traitement par des bisphosphonates, des scores T normaux ( $> 1,0$ ) pour la colonne lombaire et la hanche totale ont été relevés chez 51 patientes à chacun des deux sites au début de l'étude, et chez 39 et 47 patientes, respectivement, après 5 ans. Pour ce qui est des scores T de la colonne lombaire et de la hanche totale chez les femmes ostéopéniques ( $\leq -1,0$  et  $> -2,5$ ), 5 et 11 patientes, respectivement, présentaient ces valeurs initialement, tandis que le nombre de ces patientes a augmenté à 17 et à 15, respectivement, après 5 ans. Aucune des femmes ayant présenté une DMO normale (score T normal) au début de l'étude n'est devenue ostéoporotique durant cette période de 5 ans, selon l'évaluation centralisée. Une patiente chez qui une ostéopénie a été relevée au départ (score T de -1,9) a reçu un diagnostic d'ostéoporose (posé à l'issue d'une évaluation centralisée) au cours de la période de traitement, malgré l'impossibilité d'évaluer les scores T de la colonne lombaire (L2-L4) (en raison d'une discopathie dégénérative sévère) et le maintien en tout temps de scores T de la hanche supérieurs à -2,5. Au cours de la période d'étude de 5 ans, 37 % des patientes traitées par létrazole ont reçu des bisphosphonates; 18 % d'entre elles ont entrepris ce traitement après avoir commencé à prendre létrazole.

On sait que le tamoxifène abaisse le taux de cholestérol total, plus particulièrement le cholestérol LDL. Au cours des 2 premières années de l'étude, les taux médians de cholestérol LDL sont demeurés stables dans le groupe létrazole, mais ont diminué dans une proportion pouvant atteindre 28 % dans le groupe tamoxifène. Les taux médians de cholestérol des HDL sont demeurés relativement stables tout au long de cette période dans les 2 groupes de traitement, ce qui a donné lieu à des différences significatives à l'avantage du tamoxifène quant au rapport C-HDL: C-LDL. Il n'y avait aucune différence significative des taux de triglycérides entre les traitements. À 2 ans, des variations du taux de cholestérol total pertinentes sur le plan clinique ont été observées significativement plus souvent chez les patientes traitées par létrazole (17 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (5 %). Un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par létrazole (20 %) ont reçu des hypolipidémiants par rapport aux patientes sous tamoxifène (8 %). Des mesures diététiques visant à réduire la lipidémie ont été adoptées aussi souvent dans un groupe de traitement que dans l'autre (4 %). En 5 ans, 23 % des patientes du groupe létrazole ont présenté des variations de leur taux de cholestérol total pertinentes sur le plan clinique.

À 2 ans, un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par le létrazole ont reçu des hypolipidémiants (20 %) par rapport aux patientes sous tamoxifène (8 %). La maîtrise du bilan lipidique grâce à des modifications à l'alimentation a été mise en œuvre aussi souvent dans un groupe de traitement que dans l'autre (4 %). De façon générale, le traitement hypolipidémiant a été amorcé lorsque les taux de cholestérol total dépassaient 6 mmol/L. En 5 ans, 32 % des patientes du groupe létrazole ont reçu un traitement hypolipidémiant.

## **Traitemen<sup>t</sup> adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées**

L'étude MA-17 (CFEM345G MA-17) consistait en un essai randomisé multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo, mené auprès de 5100 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs ou indéterminés. Les patientes, encore en rémission à la fin du traitement adjuvant au tamoxifène (4,5 à 6 ans), ont été randomisées à recevoir du létrazole à 2,5 mg par jour ou un placebo pendant 5 ans.

La survie sans maladie (SSM) constituait le paramètre principal d'efficacité, défini dans le protocole comme la période allant de la randomisation à l'apparition de la première récidive du cancer primaire (c'est-à-dire une récidive locorégionale ou l'apparition de métastases à distance) ou d'un cancer du sein controlatéral (c'est-à-dire une récidive du cancer du sein). (Cette définition n'incluait pas la mortalité). Les paramètres secondaires comprenaient : survie globale (SG), temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance, fréquence de cancer du sein controlatéral, ainsi que d'autres paramètres d'innocuité cliniques ou biochimiques.

Après l'examen des résultats de la première analyse provisoire planifiée, réalisée après un suivi médian de 28 mois et une durée médiane de traitement de 24 mois, et à la lumière d'un bienfait statistiquement significatif relatif à la survie sans maladie en faveur du létrazole, l'insu a été levé et les femmes du groupe placebo dont le cancer était toujours en rémission ont pu passer au létrazole pour une période pouvant atteindre 5 ans. L'étude MA-17 a été convertie en une étude d'observation sans répartition aléatoire menée en mode ouvert, ce qui a eu des répercussions importantes sur les résultats d'innocuité et d'efficacité obtenus par après.

Des analyses actualisées ont été effectuées après un suivi médian global de 62 mois et une durée médiane de traitement de 60 mois dans le groupe affecté au hasard au létrazole. Au total, 48,7 % des patientes du groupe ayant, à l'origine, été affectées aléatoirement au létrazole ont mené à terme un traitement adjuvant prolongé de 5 ans par cet agent. À la suite de la levée de l'insu, 1551 femmes (60 % de celles qui avaient la possibilité de changer de traitement) sont passées du placebo au létrazole après une durée médiane de 31 mois de traitement adjuvant par le tamoxifène (plage de 12 à 106 mois). Chez les patientes qui sont passées au létrazole, les années-patientes de suivi subséquentes comptaient pour 64 % du nombre total d'années de suivi consignées chez les femmes qui avaient été affectées aléatoirement au placebo. Après le changement de traitement, la durée médiane du suivi dans le groupe de patientes étant passées au létrazole s'établissait à 42 mois, et la durée médiane du traitement par létrazole après la substitution était de 40 mois. Une fois l'insu levé, le traitement par létrazole a été poursuivi en mode ouvert dans le groupe affecté au hasard au létrazole et chez les femmes qui ont choisi de passer du placebo au létrazole. On a arrêté de délivrer le placebo aux patientes qui ont décidé de ne pas changer de traitement – ces femmes ont alors reçu les soins standard (c'est-à-dire l'observation). La durée médiane du traitement par le placebo ou les soins standard (jusqu'au moment du passage au létrazole) était de 37 mois.

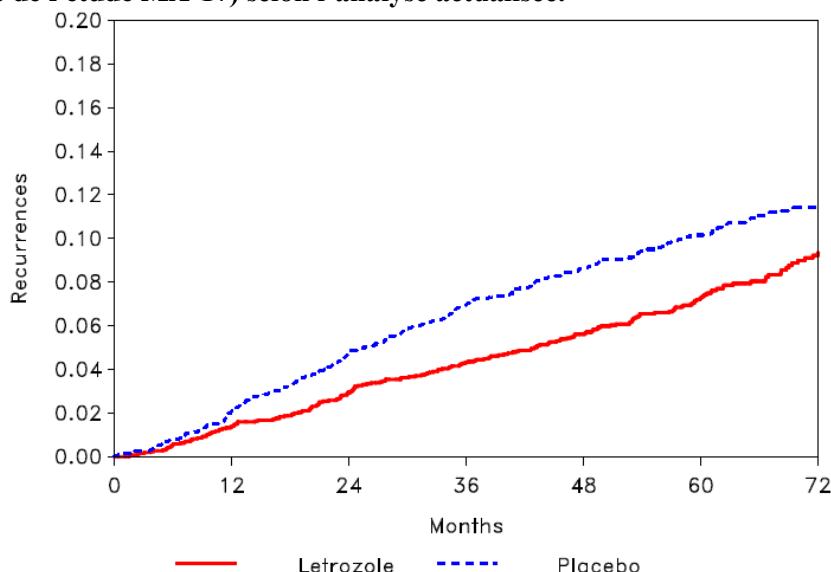
Le Tableau 10 montre les caractéristiques de départ chez la population de l'étude.

**Tableau 10** Données démographiques déterminées de la population à l'étude (population en intention de traiter)

Caractéristiques de départ	Létrozole n = 2583	Placebo n = 2587
Âge : médian (ans) au moment de l'admission	62	62
Minimum-maximum (ans)	32-90	34-94
< 65 ans au moment de l'admission (%)	58	60
≥ 65 ans au moment de l'admission (%)	42	40
Race (%)		
Blanche	88	90
Noire	3,2	3,5
Orientale	1,8	0,9
Autre	6,5	5,2
État des récepteurs hormonaux (%)		
Aucune atteinte ganglionnaire	50	50
Atteinte ganglionnaire	46	46
Inconnue	4	4
Chimiothérapie (%)	46	46

<sup>1</sup> Traitement préalable par le tamoxifène dans les 2 groupes variant de 4,5 à 6 ans (durée médiane du traitement : 5 ans)

**Figure 3 Temps écoulé avant la récidive du cancer du sein (définition d'une manifestation touchant la SSM du protocole de l'étude MA-17) selon l'analyse actualisée.**



Remarque : Le graphique ne tient pas compte des patientes sous placebo qui sont passées à letrozole.

Les Tableaux 11 et 12 décrivent la survie sans maladie et la survie globale, et comprennent une analyse de sous-groupes tenant compte de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie après un suivi médian de 28 mois et de 62 mois.

Selon l'analyse principale (réalisée après un suivi médian de 28 mois), le létrazole diminuait le risque de récidive du cancer du sein (définition de la survie sans maladie du protocole) de 42 % par rapport au placebo (RR de 0,58; IC à 95 % : 0,45, 0,76;  $p = 0,00003$ ). L'analyse de sensibilité a confirmé la fiabilité des résultats obtenus. L'amélioration statistiquement significative de la SSM sous létrazole était observée quelle que soit l'atteinte ganglionnaire (sans atteinte ganglionnaire : RR : 0,48; IC à 95 % : 0,30, 0,78;  $p = 0,002$ ; avec atteinte ganglionnaire : RR : 0,61; IC à 95 % : 0,44, 0,83;  $p = 0,002$ ).

Le risque de métastases à distance diminuait significativement sous létrozole par rapport au placebo (RR : 0,61; IC à 95 % : 0,44, 0,83;  $p = 0,003$ ).

Le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral était réduit de façon substantielle avec le traitement par létrozole comparativement au placebo (réduction du risque de 40 %), mais la différence entre les traitements n'était pas significative sur le plan statistique ( $p = 0,12$ ).

On n'a constaté aucune différence significative entre les traitements quant à la survie globale; relativement peu de décès étaient survenus au moment de l'analyse. L'analyse des sous-groupes a révélé un bienfait accru chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire (RR : 0,61; IC à 95 % : 0,38, 0,97). Chez les patientes dont les ganglions n'étaient pas touchés, on a observé un nombre de décès plus élevé dans le groupe létrozole (19/1298, 1,5 %) que dans le groupe placebo (14/1301, 1,1 %) (RR : 1,36; IC à 95 % : 0,68, 2,71).

L'analyse actualisée finale, menée après un suivi médian de 62 mois, a permis de confirmer une réduction significative du risque de récidive du cancer primitif chez les patientes traitées par létrozole comparativement à celles qui ont reçu le placebo. Cependant, on n'a relevé aucune différence entre les traitements quant au temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance et à la survie globale. De plus, on a signalé dans le sous-groupe de patientes sans atteinte ganglionnaire un plus grand nombre de décès chez les femmes du groupe létrozole (90/1298, 6,9 %) que chez celles du groupe placebo (79/1301, 6,1 %) (RR : 1,34; IC à 95 % : 0,99, 1,81). Le risque de mortalité chez les patientes avec atteinte ganglionnaire n'était pas différent entre les groupes (létrozole 128/1184, 10,8 %; placebo 145/1187, 12,2 %; RR : 0,96; IC à 95 % : 0,75, 1,29). Les Figures 4 et 5 illustrent les courbes de Kaplan-Meier relatives à la population entière des sous-groupes de patientes sans et avec atteinte ganglionnaire. Un facteur confusionnel a eu des répercussions sur toutes les analyses actualisées : près de 60 % des patientes du groupe placebo sont passées au létrozole au moment de la levée de l'insu.

**Tableau 11 Survie sans maladie, temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance, cancer du sein controlatéral et survie globale (population en intention de traiter modifiée)**

	Analyse principale de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois			Analyse actualisée de 2008 <sup>1</sup> – durée médiane du suivi : 62 mois		
	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>2</sup> valeur de p	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>2</sup> valeur de p
	<b>Survie sans maladie (définition du protocole)<sup>3</sup></b>					
Manifestations	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) 0,001
Taux de SSM à 4 ans	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Survie sans maladie, incluant les décès toutes causes confondues</b>						
Manifestations	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78) 0,00003	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03) 0,120
Taux de SSM à 5 ans	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance</b>						
Manifestations	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
			-			-

	Analyse principale de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois			Analyse actualisée de 2008 <sup>1</sup> – durée médiane du suivi : 62 mois		
	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>2</sup> valeur de p	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>2</sup> valeur de p
<b>Survie globale</b>						
Décès	51 (2,1%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0)	1,13 (0,95, 1,36)
<b>Cancer du sein controlatéral</b>						
Invasif	15 (0,6%)	25 (1,0%)	0,60 (0,31, 1,14)	33 (1,3%)	51 (2,0%)	0,644 (0,41, 1,00)

IC = Intervalle de confiance; SSM = survie sans maladie

<sup>1</sup> Au moment de la levée de l'insu en 2003, 1551 patientes ayant été affectées au hasard au groupe placebo (60 % des patientes qui avaient la possibilité de changer de traitement – c'est-à-dire celles dont le cancer était en rémission) sont passées au létrazole 31 mois après la répartition aléatoire (durée médiane). En raison de l'application du principe de l'intention de traiter, les analyses présentées ici ne tiennent pas compte du changement de traitement.

<sup>2</sup> Stratification en fonction de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie adjuvante.

<sup>3</sup> Définition du protocole de « manifestation touchant la survie sans maladie » : récidive locorégionale, apparition de métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.

<sup>4</sup> Rapport de cotes (*odds ratio*) et IC à 95 % du rapport de cotes.

**Tableau 12 Survie sans maladie et survie globale par état des récepteurs, atteinte ganglionnaire et traitement antérieur de chimiothérapie (population en intention de traiter modifiée)**

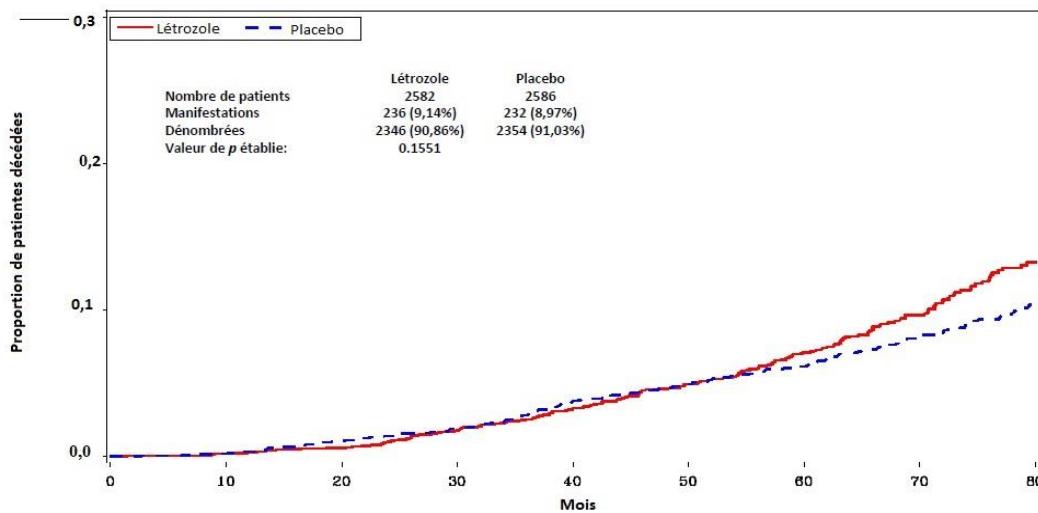
	Analyse de 2004 – durée médiane du suivi : 28		Analyse de 2008 – durée médiane du suivi : 62 mois <sup>1</sup>	
	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>2</sup>	valeur de p	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>2</sup>	valeur de p
<b>Survie sans maladie (définition du protocole)</b>				
État des récepteurs positif	0,57 (0,44, 0,75 )	0,00003	0,74 (0,62, 0,89)	0,001
Atteinte ganglionnaire				
Négative	0,48 (0,30, 0,78)	0,002	0,67 (0,49, 0,93)	0,015
Positive	0,61 (0,44, 0,83)	0,002	0,78 (0,62, 0,97)	0,027
Chimiothérapie				
Aucun traitement antérieur	0,58 (0,40, 0,84)	0,003	0,71 (0,54, 0,92)	0,010
Traitement antérieur	0,59 (0,41, 0,84)	0,003	0,79 (0,62, 1,01)	0,055
<b>Survie globale</b>				
Atteinte ganglionnaire				
Négative	1,36 (0,68, 2,71)	-	1,34 (0,99, 1,81)	-
Positive	0,61 (0,38, 0,97)	-	0,96 (0,75, 1,21)	-

IC = Intervalle de confiance

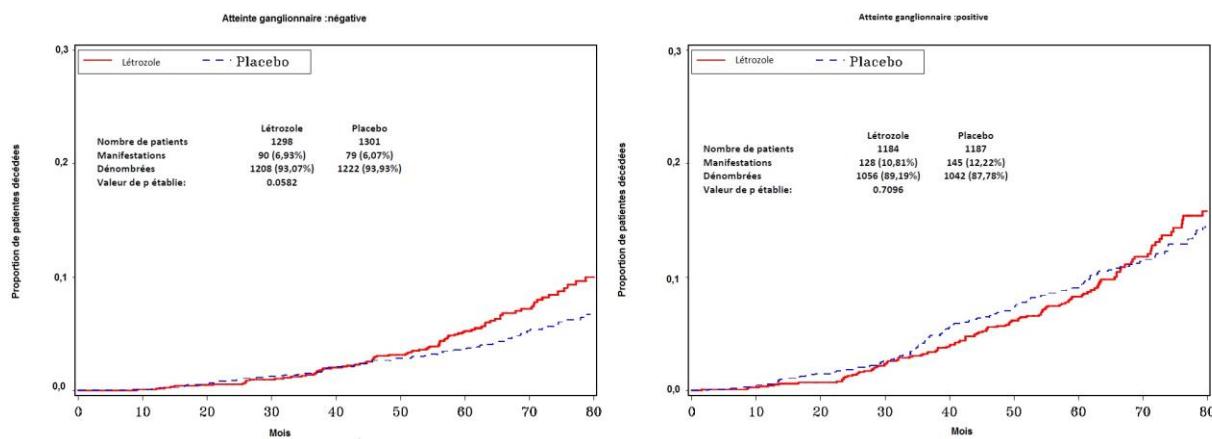
<sup>1</sup> Comprend 60 % de patientes admissibles qui sont passées du placebo au létrazole après la levée de l'insu en 2003.

<sup>2</sup> D'après des modèles de régression de Cox

**Figure 4 Survie globale (temps écoulé avant le décès) – Groupe affecté au hasard à un traitement, sans égard au changement de traitement (population en intention de traiter modifiée)**



**Figure 5 Survie globale (temps écoulé avant le décès) par atteinte ganglionnaire – Groupe affecté au hasard à un traitement, sans égard au changement de traitement (population en intention de traiter modifiée)**



La qualité de vie liée à la santé a également été évaluée dans le cadre de l'étude MA-17, au moyen du questionnaire SF-36 (*Health Survey Questionnaire*) et d'une échelle d'évaluation de la qualité de vie portant tout particulièrement sur les symptômes de la ménopause, le questionnaire MENQOL (*Menopause-specific Quality of Life Questionnaire*). Le questionnaire SF 36 comporte 36 questions permettant de dégager 2 scores globaux : santé physique et santé mentale. À ce chapitre, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes selon l'analyse initiale. Des différences entre les traitements en faveur du placebo ont été relevées dans les évaluations réalisées par les patientes elles-mêmes, particulièrement en ce qui concerne le fonctionnement physique, la douleur corporelle, la vitalité, la fonction sexuelle et les symptômes vasomoteurs.

Selon l'analyse actualisée de la qualité de vie, dans laquelle on n'a tenu compte que des femmes qui avaient reçu du létrazole ou le placebo/aucun traitement pendant au moins 3 ans, aucune différence significative entre les traitements n'a été notée quant aux scores globaux du volet physique et du volet mental ni à l'un ou l'autre des scores des autres domaines (santé physique; réalisation des fonctions – physique; douleur corporelle; santé en général; vitalité; fonctionnement social; réalisation des fonctions – émotionnel; santé mentale – tous les domaines évalués dans l'échelle SF-36). De façon semblable, aucune différence significative par rapport aux scores de départ n'a été observée entre les traitements dans aucun des volets de l'échelle MENQOL (symptômes vasomoteurs; psychologiques; physiques ou sexuels).

Si on prend en considération toutes les femmes incluses dans la sous-étude et chacun des symptômes abordés dans l'échelle MENQOL, un nombre significativement plus élevé de femmes qui recevaient letrozole que de femmes ayant reçu le placebo/aucun traitement étaient surtout incommodées (généralement au cours de la 1<sup>re</sup> année de traitement) par les symptômes secondaires à la carence en œstrogènes – bouffées de chaleur et sécheresse vaginale. Le symptôme qui gênait la majorité des patientes dans les 2 groupes (mais significativement plus dans le groupe létrazole que dans le groupe placebo) était la douleur musculaire.

### **Traitement de première intention**

Un vaste essai randomisé international de phase III, bien contrôlé, à double insu, a été mené auprès de 907 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique. Elles étaient randomisées à recevoir 2,5 mg/jour de létrazole ou 20 mg/jour de tamoxifène.

Le délai de progression (DDP) de la tumeur constituait le paramètre principal de l'essai. Le létrazole s'est avéré supérieur au tamoxifène ( $p < 0,0001$ ). Le DDP médian était de 9,4 mois sous létrazole contre 6,0 mois sous tamoxifène. Le létrazole s'est également avéré supérieur au tamoxifène quant aux paramètres secondaires suivants : réponse tumorale objective globale [réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)], délai avant échec du traitement (DET) et avantages cliniques (RC+RP+Pas de changement > 24 semaines). Le taux de réponse objective (TRO) était significativement plus élevé ( $p = 0,0002$ ) sous létrazole (réponse confirmée : 32 %; RC : 9 %; RP : 23 %; IC à 95 % : 28-36 % pour le TRO) par rapport au tamoxifène (21 %; RC : 3 %; RP : 18 %; IC à 95 % : 17-25 % pour le TRO). La durée médiane de la réponse tumorale objective était de 25 mois sous létrazole (IC à 95 % : 21-36 mois) et de 23 mois sous tamoxifène (IC à 95 % : 20-26 mois). La différence observée entre les 2 groupes n'était pas significative ( $p = 0,0578$ ), mais elle favorisait le létrazole. En cas de réponse au traitement, le risque relatif de progression ultérieure sous létrazole et sous tamoxifène s'élevait à 0,74 (IC à 95 % : 0,54-1,01;  $p = 0,0578$ ). En plus du taux de réponse significativement plus élevé sous létrazole, le risque de progression subséquente diminuait, chez les répondantes, de 26 % sous létrazole par rapport au tamoxifène (RR : 0,74; l'IC à 95 % pour le RR allait d'une baisse de 46 % du risque de progression subséquente sous létrazole à une augmentation de 1 % du risque de progression subséquente sous létrazole comparé au tamoxifène chez les répondantes).

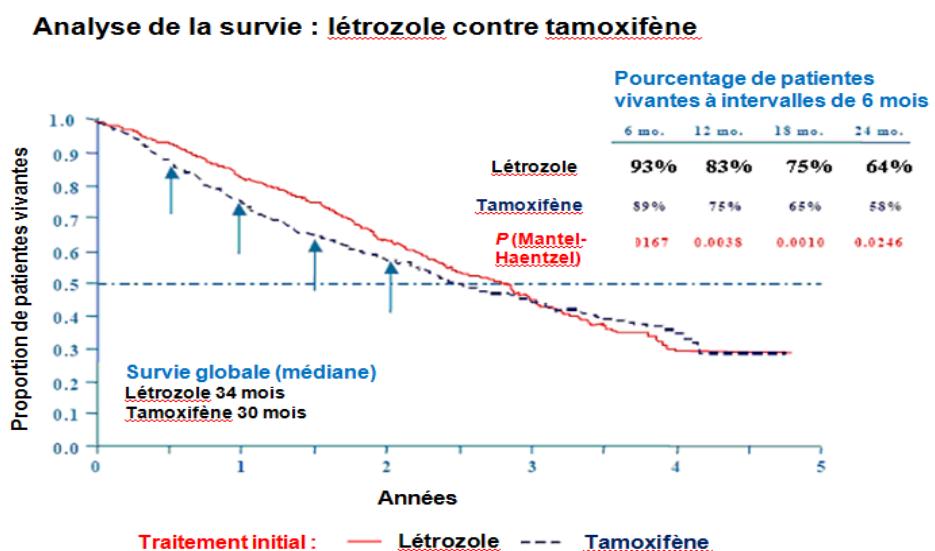
Le létrazole était statistiquement supérieur au tamoxifène au plan du DET ( $p < 0,0001$ ). Le DET médian était de 9,0 mois sous létrazole contre 5,7 mois pour le tamoxifène. Les avantages cliniques étaient statistiquement plus marqués sous létrazole que sous tamoxifène (50 % contre 38 %,  $p = 0,0004$ ).

Les données de cet essai ont été analysées pour préciser l'influence sur le délai de progression (DDP) d'un traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène. On observait une supériorité du létrazole chez les patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène. Le DDP médian était de 9,5 mois sous létrazole ( $n = 369$ ) contre 6,0 mois sous tamoxifène ( $n = 371$ ),  $p = 0,0003$ . On observait des résultats similaires chez les patientes ayant reçu un traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène. Le DDP médian était significativement plus long sous létrazole, à 8,9 mois ( $n = 84$ ), contre 5,9 mois sous tamoxifène ( $n = 83$ ),  $p = 0,0033$ . Le létrazole allongeait significativement le DDP, avec ou sans traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène.

Une analyse par sous-groupe du taux de réponse objective (RC+RP) a également été effectuée. En l'absence de traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène, le taux de réponse objective était de 33 % sous létrazole ( $n = 369$ ) et de 24 % sous tamoxifène ( $n = 371$ ),  $p = 0,039$ . En présence de traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène, la fréquence de réponse objective était significativement plus élevée sous létrazole (26 %) que sous tamoxifène (8 %),  $p = 0,0038$ . Ces données démontrent la supériorité du létrazole sur le tamoxifène quant au taux de réponse objective, avec ou sans traitement adjuvant antérieur par le tamoxifène.

Dans le traitement de première intention du cancer du sein avancé, le létrazole est associé à une meilleure survie à court terme que le tamoxifène. La survie globale médiane était de 34 mois sous létrazole et de 30 mois sous tamoxifène. Malgré l'absence de différence significative sur le plan de la survie globale (test de Mantel-Haenzel;  $p = 0,53$ ), létrazole est révélé significativement plus avantageux que le tamoxifène en ce qui a trait à la survie à court terme durant les 2 premières années de traitement, comme en témoignent les résultats de l'analyse principale (test de type Kolmogorov-Smirnov,  $p = 0,005$ ). D'autres analyses (tests Mantel-Haenzel itératifs) ont confirmé la supériorité du létrazole au plan de la survie à court terme (voir figure 6). La durée totale du traitement endocrinien (délai de passage à la chimiothérapie) était significativement plus longue sous létrazole (médiane : 16 mois, IC à 95 % : 15-18 mois) que sous tamoxifène (médiane : 9 mois, IC à 95 % : 8-12 mois [test de Mantel-Haenzel];  $p = 0,0047$ ).

**Figure 6 Analyse de la survie – Comparaison entre le létrazole et le tamoxifène**



## **Traitement de seconde intention**

Lors d'un essai clinique contrôlé à double insu, le taux global de réponse tumorale objective (réponse complète + réponse partielle) était de 23,6 % sous 2,5 mg létrozole et de 16,4 % sous 160 mg/jour d'acéate de mégestrol. La différence entre les deux taux de réponse était statistiquement significative, et favorisait le létrozole ( $p = 0,04$ ).

Dans un essai clinique randomisé ouvert, la survie à 2 ans était de 55,1 % sous létrozole et de 38,8 % sous 500 mg d'aminoglutéthimide. La survie globale était significativement plus longue sous létrozole (indice corrigé de régression du risque de Cox : 0,68; IC à 95 % : 0,52-0,87,  $p = 0,003$ ).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

#### **Pharmacodynamie**

Le létrozole est un inhibiteur de l'aromatase plus puissant et plus sélectif que l'aminoglutéthimide (AG). En effet, des études *in vitro* réalisées sur des préparations de microsomes placentaires humains ont démontré que le létrozole inhibait l'aromatase de 150 à 250 fois plus que l'AG. Cette sélectivité du létrozole a été établie, *in vitro*, en étudiant l'inhibition de synthèse de l'estriadiol et de la progestérone dans des coupes d'ovaire de hamster, et l'inhibition de synthèse des corticoïdes dans des fragments de glande surrénale de rat (voir tableau 13).

**Tableau 13 : Inhibition *in vitro* de la production de stéroïdes**

	AG	létrozole	anastrozole	formestane
CI <sub>50</sub> nmol ( <i>puissance relative</i> )*	1900 (1)	11,5 (165)	15 (127)	62 (31)
K <sub>i</sub> nM ( <i>puissance relative</i> )	530 (1)	2,1 (250)	-	20 (26,5)

\* Concentration inhibant à 50 % la production de stéroïdes.

Les résultats montrent que, par rapport à la CI<sub>50</sub> du létrozole inhibant la production d'estriadiol, une concentration 17 000 fois supérieure n'inhibe pas la production de corticostérone, et une concentration 10 000 fois supérieure n'inhibe pas la production d'aldostérone. Dans le cas de l'AG, au contraire, les concentrations inhibant l'estriadiol, la corticostérone et l'aldostérone sont à moins d'un ordre de grandeur les unes des autres.

Le létrozole inhibe la production d'estriadiol > 650 fois plus que l'AG, alors que le formestane l'inhibe environ 30 fois plus et l'anastrozole, environ 127 fois plus. De plus, l'AG inhibe la synthèse des corticoïdes (corticostérone et aldostérone), contrairement au létrozole, même à concentration mille fois plus élevée que pour inhiber la production d'estriadiol.

Comme complément aux études *in vitro* sur les fragments de glande surrénale de rat, on a étudié *in vivo* l'inhibition de la synthèse des corticoïdes surréaliens chez des rats mâles stimulés ACTH. À 4 mg/kg p.o., le létrozole n'avait aucun effet significatif sur le taux plasmatique de corticostérone et d'aldostérone chez le rat stimulé par ACTH. Cette dose est environ 500 fois plus élevée que la dose la plus efficace pour inhiber l'aromatase *in vivo*, et 4 fois plus élevée que la dose abaissant le poids

utérin aussi efficacement que l'ovariectomie chez la rate adulte. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'AG à raison de 100 mg/kg p.o. produisait une baisse significative du taux plasmatique de corticostérone et d'aldostérone.

L'hypertrophie utérine médiée par l'aromatase était inhibée par le létrazole, la DE<sub>50</sub> allant de 1 à 3 mcg/kg et la dose efficace minimale étant 0,3 mcg/kg. Dans les mêmes conditions, l'AG inhibait l'hypertrophie utérine produite par l'androstenedione, la DE<sub>50</sub> étant de 30 mg/kg. Donc, dans cette épreuve, le létrazole s'est avéré > 10 000 fois plus puissant que l'AG.

Chez des rates adultes ayant reçu durant 14 jours une dose de létrazole de 0,03, de 0,1 ou de 1 mg/kg p.o., on observait une augmentation proportionnelle à la dose du poids corporel et du taux de LH, en plus d'une perturbation très marquée, statistiquement significative et proportionnelle à la dose, du cycle ovarien (dioestrus continual chez tous les animaux sous 1 mg/kg), ainsi qu'une baisse relative du poids de l'utérus. Sous 1 mg/kg, le létrazole produisait ces changements œstrogéniques aussi efficacement qu'une ovariectomie.

Dans une étude comparant les effets de 14 jours de traitement par létrazole ou par anastrozole sur l'utérus de rates adultes cyclées, le létrazole à raison de 1 mg/kg était aussi efficace que l'ovariectomie pour faire diminuer le poids de l'utérus. L'anastrozole, au contraire, à raison de 1 ou 10 mg/kg, n'avait aucun effet significatif sur le poids utérin, comparé à un groupe témoin non traité. Le létrazole est donc plus de 10 fois plus puissant que l'anastrozole pour réduire le poids de l'utérus.

Des rates adultes atteintes de carcinome mammaire œstrogénodépendant induit par DMBA ou par NMU ayant reçu du létrazole par voie orale durant 6 semaines ont présenté une diminution proportionnelle à la dose du poids moyen de la tumeur, la DE<sub>50</sub> étant de 0,03 mg/kg. Dans les deux cas, l'efficacité du traitement était maximale à 0,3 mg/kg. À cette dose, le létrazole inhibait l'apparition de nouvelles tumeurs.

Lors d'une comparaison directe entre le létrazole (0,1 à 1 mg/kg) et l'anastrozole (1-10 mg/kg) chez des rates atteintes de carcinome mammaire induit par DMBA, le létrazole à 0,1 mg/kg réduisait davantage le volume tumoral moyen que l'anastrozole à 10 mg/kg. Ainsi, dans ce modèle de tumeur induite par DMBA, l'effet antitumoral du létrazole était > 100 fois supérieur à celui de l'anastrozole.

Dans une étude de cancérogenèse de 104 semaines chez le rat, on observait une diminution proportionnelle à la dose de l'incidence de tumeurs mammaires spontanées, bénignes et malignes, à toutes les doses (0-10 mg/kg). La dose la plus élevée supprimait complètement l'apparition de tumeurs spontanées bénignes ou malignes.

## **Pharmacocinétique**

L'absorption de doses uniques de létrazole par voie orale était presque complète chez toutes les espèces étudiées (souris, rat, chien). La biodisponibilité par voie orale était élevée chez les trois espèces, ce qui indique un faible effet de premier passage.

Chez la souris, le rat et le chien, la molécule mère représentait la principale forme du létrazole présente dans le plasma, l'exposition générale aux dérivés du létrazole étant, tout au plus, très

faible. Ainsi, après administration de létrazole marqué au C<sup>14</sup>, la concentration de radioactivité plasmatique totale avoisinait le taux plasmatique de la molécule mère.

La clairance de la molécule mère du plasma s'effectuait dans l'ordre décroissant suivant selon les espèces : souris > rat > rate > chien. Après dose unique, la demi-vie apparente de la phase terminale d'élimination du plasma atteignait environ 4 à 5 heures (souris), 7 à 10 heures (rat), 20 à 50 heures (rate) et 60 à 90 heures (chien). La pharmacocinétique observée était proportionnelle au temps et à la dose administrée chez le rat.

La radioactivité produite par le létrazole marqué au C<sup>14</sup> se distribuait rapidement dans l'organisme entier chez la souris, le rat et le chien. La concentration était particulièrement élevée dans les glandes surrénales et le foie. Chez le rat pigmenté, le létrazole présentait une affinité marquée, mais réversible, pour les structures des yeux et du pelage contenant de la mélanine. La radioactivité diminuait de manière importante dans les 14 jours suivants la dose, après quoi l'élimination de la faible concentration résiduelle de radioactivité progressait très lentement.

La similitude des profils métaboliques entre espèces (dont l'humain) et entre sexes suggère une voie métabolique unique, les différences de vitesse et d'importance de l'élimination s'expliquant par une différence dans la quantité d'enzymes et dans la clairance rénale. La principale voie d'élimination, chez le rat et l'humain, est la biotransformation, essentiellement par formation d'un dérivé carbinol (CGP 44645), suivie de glucuroconjugaaison. Chez la souris, l'excrétion rénale de la molécule mère constitue la principale voie d'élimination.

## **Pharmacodynamie humaine**

### **Traitement adjuvant et traitement adjuvant prolongé**

Les résultats actualisés obtenus dans la sous-étude sur les os menée dans le cadre de l'étude sur le traitement adjuvant prolongé (suivi médian de 61 mois) démontraient une diminution significativement supérieure de la DMO de la hanche à 24 mois par rapport aux valeurs de départ (Tableau 14).

**Tableau 14 Pourcentage de variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale et de la colonne lombaire par rapport aux valeurs initiales au cours de la sous-étude sur les os portant sur le traitement adjuvant prolongé (population de la sous-étude sur les os traitée selon le protocole)**

<b>Sous-étude sur les os MA-17</b>		<b>Colonne lombaire (L2-L4)<sup>1</sup></b>		<b>Hanche totale<sup>2</sup></b>	
<b>Mois</b>	<b>Statistique</b>	<b>Létrazole</b>	<b>Placebo<sup>3</sup></b>	<b>Létrazole</b>	<b>Placebo<sup>3</sup></b>
12	N	99	87	98	88
	Médiane	-2,4	-2,4	-2,2	-2,3
24	N	94	44	94	45
	Médiane	-3,7	-2,0	-3,8 <sup>4</sup>	-2,0
36	N	81	12	80	11
	Médiane	-2,9	-0,4	-3,7	-1,7
48	N	78	2	76	2
	Médiane	-2,8	-4,0	-4,2	-5,0
60	N	73	2	71	2
	Médiane	-3,0	-5,3	-3,6	-6,7

<sup>1</sup> Principal paramètre d'évaluation de la sous-étude sur les os

<sup>2</sup> Paramètre secondaire

<sup>3</sup> Placebo jusqu'au passage au létrazole (si la patiente a changé de traitement)

<sup>4</sup> Différence statistiquement significative par rapport au placebo selon le test de Wilcoxon (corrigé en fonction de l'usage de bisphosphonates)

Remarque : Toutes les patientes devraient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. La prise de vitamine D n'a pas été consignée alors qu'une supplémentation en calcium a été relevée chez 44 à 66 % des patientes. Environ le tiers des patientes traitées par létrazole ont reçu des bisphosphonates comparativement à un quart ou moins des patientes du groupe placebo.

Le Tableau 15 offre un résumé des variations pertinentes sur le plan clinique observées au cours de l'étude D2407 après 2 ans de traitement adjuvant par le létrazole ou le tamoxifène.

**Tableau 15 Variations de la DMO de la colonne lombaire et de la hanche totale pertinentes sur le plan clinique après 2 ans de traitement dans le cadre de l'étude sur le traitement adjuvant (population traitée selon le protocole)**

Étude D2407 Variation par rapport au début de l'étude pertinente sur le plan clinique	Colonne lombaire (L2-L4)		Hanche totale	
	Létrazole n = 103 n (%)	Tamoxifène n = 97 n (%)	Létrazole n = 103 n (%)	Tamoxifène n = 97 n (%)
Nombre de patientes ayant présenté ≥ 1 variation	34 (33,0)	22 (22,7)	25 (24,3)	25 (25,8)
réduction de 6 % en 1 an	21 (20,4)	2 (2,1)	9 (8,7)	4 (4,1)
réduction cumulative de 8 %	16 (15,5)	1 (1,0)	8 (7,8)	3 (3,1)
score T de -2,5 ou moins	1 (1,0)	-	-	-
fracture clinique	4 (3,9)	6 (6,2)	4 (3,9)	6 (6,2)
fracture imminente	11 (10,7)	15 (15,5)	11 (10,7)	15 (15,5)

Il n'y avait aucune différence significative entre les traitements dans le nombre de patientes chez qui on a observé au moins 1 variation cliniquement pertinente de la DMO sur une période de 2 ans (rapport de cotes).

Remarque : Toutes les patientes devraient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. Un traitement par des bisphosphonates a été amorcé après le début de l'étude chez 14 % des patientes recevant du létrazole et 5 % des patientes sous tamoxifène.

Le Tableau 16 offre un résumé des variations pertinentes sur le plan clinique observées au cours de l'étude D2407, après 5 ans de traitement adjuvant par létrazole.

**Tableau 16 Variations de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) et de la hanche totale pertinentes sur le plan clinique après 5 ans, selon l'évaluation centralisée (population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité)**

	Létrazole		
	Colonne lombaire N = 133 n (%)		Hanche totale N = 130 n (%)
N <sup>bre</sup> de patientes ayant présenté ≥ 1 des variations suivantes :	68 (51,1)		60 (45,1)
Réduction de 6 % en 1 an	32 (24,1)		14 (10,5)
Réduction de 8 % à n'importe quel moment en 5 ans	33 (24,8)		26 (19,5)
Score T ≤ -2,5 à n'importe quel moment en 5 ans <sup>1</sup>		9 (6,8)	
Fracture à 5 ans ou avant 5 ans <sup>2</sup>		17 (12,8)	
Fracture imminente à 5 ans ou avant 5 ans <sup>3</sup>		19 (14,3)	

<sup>1</sup> D'après l'évaluation centralisée des résultats d'exams DXA, les 9 patientes présentaient au départ un score T de la colonne lombaire ou de la hanche totale inférieur à -2,5.

<sup>2</sup> Fractures cliniques dépistées par évaluation centralisée des résultats d'examens DXA et/ou de radiographies. Les fractures cliniques comprennent les fractures survenant à n'importe quel site.

<sup>3</sup> Évaluation centralisée seulement des fractures imminentes, visibles sur les clichés de radiographie.

Le Tableau 16 présente un résumé des résultats actualisés de la sous-étude sur l'effet du traitement adjuvant prolongé sur les lipides (durée médiane de suivi de 62 mois). Aucune différence significative entre le létrazole et le placebo n'a été observée quant à la variation des taux de cholestérol total ou d'une autre fraction lipidique par rapport aux taux initiaux.

**Tableau 16 Pourcentage de variation des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL au cours de la sous-étude sur les lipides menée dans le cadre du traitement adjuvant prolongé (population de la sous-étude sur les lipides traitée selon le protocole)**

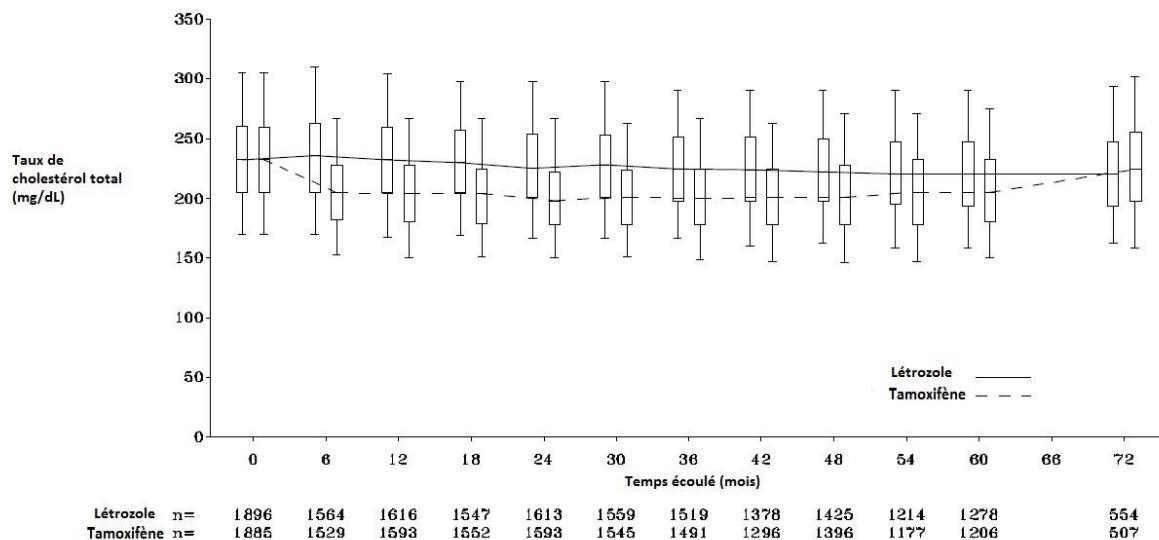
Sous-étude sur les lipides MA-17		Cholestérol total		Cholestérol LDL	
Mois	Statistique	Létrazole	Placebo <sup>1</sup>	Létrazole	Placebo <sup>1</sup>
6	N	140	115	140	114
	Médiane	13,70	11,79	21,31	21,28
12	N	137	114	136	113
	Médiane	16,81	11,71	28,14	23,13
24	N	128	84	128	84
	Médiane	14,40	12,18	22,11	24,94
36	N	120	50	120	49
	Médiane	9,69	11,06	19,18	21,60
48	N	12	19	102	19
	Médiane	6,16	7,92	13,02	12,21
60	N	85	8	85	8
	Médiane	9,29	11,40	15,74	9,93

<sup>1</sup> Placebo jusqu'au passage au létrazole (si la patiente a changé de traitement)

Au cours de l'étude D2407 sur le traitement adjuvant, les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL sont demeurés stables durant les 2 ans de l'étude dans le groupe traité par létrazole, alors qu'on a observé une diminution médiane d'environ 16 % du cholestérol total et de près de 20 % du cholestérol LDL après 6 mois dans le groupe tamoxifène. Lors des dosages subséquents, la baisse a été maintenue, ce qui a entraîné une différence significative entre les traitements à toutes les évaluations en ce qui a trait aux taux de cholestérol total et de cholestérol LDL et au rapport C-HDL:C-LDL. Aucune différence significative n'a été relevée entre les traitements sur 2 ans quant aux taux de triglycérides.

Lors de l'étude de grande envergure BIG 1-98 sur le traitement adjuvant, les taux de cholestérol total (généralement dosés alors que les patientes n'étaient pas à jeun) sont demeurés stables durant les 5 années de traitement dans le groupe létrazole. Dans le groupe tamoxifène, on a vu une diminution immédiate d'environ 14 % après 6 mois et des réductions médianes subséquentes variant de 10 à 14 % au fil des 5 années de traitement. Un an après la fin du traitement, les taux étaient revenus aux taux mesurés au début de l'étude (Figure 7).

**Figure 7 Taux de cholestérol total au fil du temps au cours de l'étude BIG 1-98 sur le traitement adjuvant (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)**



De façon globale dans l'étude BIG 1-98 de grande envergure sur le traitement adjuvant, on a noté un risque significativement plus élevé d'hypercholestérolémie chez les patientes sous létrazole que chez celles sous tamoxifène (RR : 1,83; IC à 95 % : 1,70, 1,97), mais les manifestations ont été de faible grade selon les *Common Toxicity Criteria* (seules 0,4 % des patientes recevant le létrazole ont présenté une hypercholestérolémie de grade 3 ou 4). Un traitement hypolipidémiant a été amorcé en cours d'étude chez approximativement 25 % des patientes traitées par létrazole comparativement à environ 16 % des patientes recevant le tamoxifène.

## TOXICOLOGIE

On n'a constaté aucune évidence de toxicité générale ou ciblant un organe dans les diverses études précliniques d'innocuité menées chez les espèces animales habituelles.

Le létrazole manifestait un faible degré de toxicité chez des rongeurs exposés à  $\leq 2000$  mg/kg de létrazole. Chez le chien, le létrazole produisait une toxicité modérée à 100 mg/kg (tableau 17).

Lors d'études de toxicologie à doses répétées  $\leq 12$  mois, où le létrazole était administré à raison de 0,3, de 3 et de 30 mg/kg à des rats, et à raison de 0,03, de 0,3 et de 3 mg/kg à des chiens, les principales observations étaient attribuables aux effets pharmacologiques du composé. Des effets sur le foie ont été observés (poids accru, hypertrophie hépatocellulaire, stéatose), surtout à la dose la plus forte. La dose sans effet indésirable était de 0,3 mg/kg dans les deux espèces (voir tableau 18). On notait également une incidence accrue de vacuolisation (chez les deux sexes, sous forte dose) et de nécrose hépatiques (femelles sous doses moyenne et forte) chez des rats traités pendant 104 semaines dans une étude de cancérogenèse. Le phénomène pourrait être associé aux effets endocriniens du létrazole et à ses effets stimulants sur les enzymes hépatiques. On ne peut toutefois éliminer un effet direct du médicament.

Une étude menée sur de jeunes rats a révélé que les effets pharmacologiques du létrazole administré à des doses variant de 0,003 mg/kg/jour à 0,3 mg/kg/jour ont entraîné des altérations

squelettiques, neuroendocrinianes et touchant la reproduction. La croissance et la maturation osseuse ont diminué à partir de l'administration de la dose la plus faible (0,003 mg/kg/jour) chez les mâles et ont augmenté à partir de la dose la plus faible (0,003 mg/kg) chez les femelles.

La densité minérale osseuse (DMO) était également diminuée chez les femelles à cette dose. Dans la même étude, la baisse de la fertilité observée à toutes les doses était accompagnée d'une hypertrophie de l'hypophyse, de modifications testiculaires comprenant une dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères, d'un œdème et de kystes ovariens ainsi que d'une atrophie de l'appareil reproducteur des rates. Les effets observés sur la taille des os à la dose de 0,3 mg/kg/jour chez les femelles et à 0,03 mg/kg/jour chez les mâles ainsi que les modifications morphologiques des testicules étaient irréversibles. Tous les autres effets étaient réversibles, du moins en partie, à des doses de 0,003 mg/kg/jour et 0,03 mg/kg/jour.

**Tableau 17 : Toxicité aiguë**

Espèce	Dose mg/kg	Voie	Observations
Souris	200, 2000	p.o.	DL <sub>50</sub> : > 2000 mg/kg
Rat	2000	p.o.	DL <sub>50</sub> : > 2000 mg/kg
Chien	100, 200	p.o.	100 mg/kg : signes de toxicité générale; 12 jours après le traitement : asymptomatique 200 mg/kg : mort en 48 heures
Rat	50, 500	i.p.	DL <sub>50</sub> : > 500 mg/kg

**Tableau 18 : Toxicité à long terme**

Durée du traitement	Espèce	Dose (mg/kg) / Voie	Observations principales
13 semaines	Souris	0,6, 6, 60 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur. 60 mg/kg : ↑ Poids du foie
28 jours (pilote)	Rat	0,5, 5, 50 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur. 50 mg/kg : ↑ Poids du foie
3 mois	Rat	0,3, 3, 30 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur. 3 et 30 mg/kg : ↑ Poids du foie. 30 mg/kg : signes d'activation thyroïdienne. <b>Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg.</b>
6/12 mois	Rat	0,3, 3, 30 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur. 30 mg/kg : fractures des os longs (5/40 f); Poids du foie ↑ (m). <b>Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg.</b>
12 semaines (à partir du 7 <sup>e</sup> jour après la naissance) + 6 semaines de récupération	Rat	0,003; 0,03; 0,3 mg/kg/jour / gavage oral	Croissance et maturation osseuse : ↓ à partir de 0,003 chez les mâles et ↑ à partir de 0,003 chez les femelles ↓ DMO à 0,003 chez les femelles À partir de 0,003, ↓ fertilité, hypertrophie de l'hypophyse, modifications testiculaires comprenant : dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères et œdème ovarien À partir de 0,03, kystes ovariens et atrophie de l'appareil reproducteur des femelles
28 jours (pilote)	Chien	5 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur.
3 mois	Chien	0,03, 0,3, 3,0 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur. Hypertrophie des cellules de Leydig, altération de la spermatogenèse sous 0,03 mg/kg.

Durée du traitement	Espèce	Dose (mg/kg) /Voie	Observations principales
6/12 mois	Chien	0,03, 0,3, 3,0 /p.o.	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur. 3 mg/kg : hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques (f) <b>Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg.</b>

Deux études de cancérogenèse de 104 semaines ont été effectuées. Dans l'une d'elles, des rats recevaient du létrazole par voie orale, à raison de 0,1, de 1,0 et de 10 mg/kg/jour; dans l'autre, des souris recevaient du létrazole par voie orale, à raison de 0,6, de 6,0 et de 60 mg/kg/jour. On n'observait aucune tumeur liée au traitement chez les mâles. Chez les femelles, on observait un changement d'incidence des tumeurs de l'appareil génital (rates, toutes les doses : baisse d'incidence des tumeurs mammaires bénignes et malignes; souris : augmentation d'incidence des tumeurs bénignes de la granulosa de l'ovaire à toutes les doses) lié à l'effet pharmacologique du composé. Dans l'étude de cancérogenèse chez la souris, on observait également une inflammation dermique et systémique, surtout sous forte dose, qui augmentait la mortalité dans ce sous-groupe. On ignore si ces phénomènes résultent indirectement de l'activité pharmacologique du létrazole (carence oestrogénique prolongée) ou d'un effet direct du médicament.

**Tableau 19 : Études de mutagenèse**

Étude	Matériel étudié	Souche(s) / cellules cibles	Concentration / Dose	Observations
<i>in vitro</i>				
Ames	Salmonella typhimurium	TA 98, 100, 1535, 1537	313-5000 mcg/gélose*	Aucun signe de mutagenèse
Mutagenèse	Cellules de hamster chinois	Cellules V 79	60-1800 mcg/ml*	Aucun signe de mutagenèse
Aberration chromosomique	Cellules de hamster chinois	Lignée cellulaire ovarienne CCL 61	Étude sur les chromosomes : 50/800 mcg/ml*. Épreuve cytogénétique: 145-1160 mcg/ml*	Aucun effet mutagène ni clastogène
<i>in vivo</i>				
Micronoyau	Rat		40, 80, 160 mg/kg / p.o.	160 mg/kg / voie orale. Aucun effet clastogène ni aneugène.

\* Avec ou sans activation métabolique par fraction de microsomes hépatiques de rat (mélange S-9)

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

On a évalué la toxicité du létrazole envers la mère ainsi que son potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez des rates et lapines. L'administration de létrazole par voie orale à des rates Sprague-Dawley gravides s'est révélée tératogène et toxique envers la mère à une dose de 0,03 mg/kg (soit environ 1/10 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain), ainsi que pour l'embryon et le fœtus à des doses  $\geq 0,003$  mg/kg (soit environ 1/100 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain). Les effets tératogènes observés comprenaient le bombement de la tête et une fusion des vertèbres cervicales et du corps vertébral chez le fœtus. Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques comprenaient la mortalité intra-utérine,

une augmentation du taux de résorption, une hausse des pertes après implantation, une diminution du nombre de fœtus vivants et la présence d'anomalies fœtales, notamment l'absence ou le raccourcissement de la médullaire rénale, une dilation de l'uretère, de même qu'un œdème et une ossification incomplète de l'os frontal et des métatarsiens. Chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, le létrazole s'est révélé embryotoxique à des doses  $\geq 0,002$  mg/kg et fœtotoxique à une dose de 0,02 mg/kg (soit environ 1/100 000 et 1/10 000 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, respectivement). Les anomalies fœtales comprenaient une ossification incomplète du crâne, des sternèbres et des pattes avant et arrière des animaux. On ne sait pas s'il s'agit là d'une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique de létrazole (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament.

L'administration orale de létrazole à des rates s'est traduite, à la dose de 0,03 mg/kg, par une diminution du taux d'accouplement. Aucun animal ne s'est accouplé à la dose de 0,3 mg/kg. On a observé une diminution du taux de grossesse à des doses d'à peine 0,003 mg/kg et une augmentation de la mortalité préimplantatoire aux doses de 0,003 et de 0,03 mg/kg.

L'administration orale de létrazole à des rats mâles s'est traduite, aux doses de 0, 0,03, 0,3 ou 3 mg/kg/jour, par des effets indésirables sur la fertilité des mâles à toutes les doses, lesquels comprenaient des modifications des paramètres spermatiques (diminution du nombre et de la motilité) et des altérations testiculaires (poids réduit, pâleur et atrophie tubulaire). Une reduction marquée du nombre de femelles chez qui la présence de sperme a été décelée et de femelles gravides, manifeste dans l'ensemble des groupes de traitement, a été observée à la suite de ces effets.

L'exposition au létrazole de rates en lactation a été associée à une altération de la capacité reproductrice des petits de sexe masculin, à des doses de létrazole d'à peine 0,003 mg/kg/jour. On n'a pas relevé d'effet sur la capacité reproductrice des petits de sexe féminin.