

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Femara og relaterede navne (se bilag I)

Femara indeholder letrozol, der er en aromatasehæmmer, som hæmmer omdannelsen af androgener til østrogener. Femara blev først gang godkendt i EU i 1996 og dispenseres som en filmovertrukket tablet i styrken 2,5 mg. Femara er godkendt til en række indikationer i tilknytning til behandling af brystkræft hos postmenopausale kvinder med progression af sygdommen. Femara blev sat på listen over produkter, som skal have opdateret produktresuméet, fordi medlemsstaterne har truffet divergerende afgørelser vedrørende godkendelse af produktet. Der blev derfor indledt en henvisning i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, som ændret, med henblik på afklaring af disse divergencer og harmonisering af produktoplysningerne i hele EU.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

1) Adjuverende behandling af hormonreceptorpositiv, invasiv mammacancer i tidligt stadium hos postmenopausale kvinder.

CHMP fremhævede hovedundersøgelsen vedrørende indikationen adjuverende behandling, BIG 1-98, der var koordineret af samarbejdsgruppen IBCSG (International Breast Cancer Study Group) og moderorganisationen BIG (Breast International Group), og som specifikt udelukkede patienter, der ikke har fået bekræftet diagnosen invasiv mammacancer. Endvidere bemærkede udvalget, at der ikke er udført undersøgelser vedrørende DCIS (duktalt carcinoma in situ) eller LCIS (lobulært carcinoma in situ). CHMP bemærkede desuden, at ordlyden var i overensstemmelse med ordlyden i de fleste nationalt godkendte produktresuméer.

2) Forlænget adjuverende behandling af hormonafhængig, invasiv mammacancer hos postmenopausale kvinder, som forud har modtaget adjuverende standardbehandling med tamoxifen i fem år.

CHMP anså betegnelsen "hormonafhængig" for berettiget, da letrozol er uden virkning på hormonreceptornegativ mammacancer. CHMP anså endvidere oplysningerne om behandlingsvarigheden med tamoxifen for at være berettiget, baseret på undersøgelser, hvor letrozol blev administreret efter fem år med adjuverende tamoxifen. Vedrørende "invasiv" er det ikke sædvanlig praksis at ordinere aromatasehæmmere til patienter uden en invasiv komponent. Der er ikke udført undersøgelser ved DCIS eller LCIS af forlænget adjuverende behandling med aromatasehæmmere efter tamoxifen, og der er ikke grund til at antage, at virkningsmekanismen ved forlænget adjuverende behandling er anderledes end ved adjuverende behandling. CHMP anså det derfor for berettiget at indskrænke indikationen med betegnelsen "invasiv". CHMP bemærkede endvidere, at ordlyden var i overensstemmelse med ordlyden i de fleste nationalt godkendte produktresuméer.

3) Førstevalgsbehandling af hormonafhængig, fremskreden mammacancer hos postmenopausale kvinder.

CHMP anså indikationen for at være almindeligt anerkendt og konstaterede, at ordlyden var i overensstemmelse med ordlyden i de fleste nationalt godkendte produktresuméer.

4) Fremskreden mammacancer efter recidiv eller progression af sygdommen hos kvinder, der har naturlig eller artificiel postmenopausal endokrin status og tidligere er blevet behandlet med antiøstrogener.

CHMP anså indikationen for at være almindeligt anerkendt og fandt det af hensyn til både virkning og sikkerhed berettiget, at patientens postmenopausale endokrine status bekræftes før initiering af behandlingen, da undersøgelser har vist, at kvinder med artificiel menopausal status ikke nødvendigvis har postmenopausal endokrin status. Dette har medført suboptimal virkning og høj forekomst af menopausale symptomer såsom hedeture, fordi den perimenopausale status har været utilstrækkelig til at undertrykke tilbagekoblingssløjfen for østrogensyntesen. Desuden er det essentielt at undgå graviditet under behandlingen med letrozol på grund af risikoen for embryo- og føtotoxicitet. CHMP konstaterede endvidere, at ordlyden i det væsentlige var i overensstemmelse med de nationalt godkendte produktresuméer.

5) Neoadjuverende behandling af hormonreceptorpositiv, HER-2-negativ mammacancer hos postmenopausale kvinder, hvor kemoterapi ikke er hensigtsmæssig og øjeblikkelig operation ikke er indiceret.

Indikationen neoadjuverende (præoperativ) behandling repræsenterede den største afvigelse mellem de nationalt godkendte produktresuméer, idet den blev godkendt i nogle medlemsstater i 2001, mens ansøgningen i andre stater blev trukket tilbage, primært fordi neoadjuverende endokrin behandling på daværende tidspunkt ikke var valideret som begreb, og fordi hovedundersøgelsens resultater for adjuverende behandling endnu ikke forelå. CHMP gennemgik alle foreliggende data og tog i betragtning, at letrozol har vist sig signifikant overlegent over for tamoxifen med hensyn til klinisk responsrate, mammografisk responsrate, responsrate ved ultralydsskanning af mammae og andel af brystbevarende kirurgiske indgreb (BCS). CHMP konkluderede derfor, at de foreliggende data, herunder oplysninger om langtidsopfølgning, er tilstrækkelige til at underbygge indikationen neoadjuverende (præoperativ) behandling for Femara, navnlig med henblik på mindskelse af størrelsen af hormonreceptorpositive tumorer for at muliggøre brystbevarende operation eller gøre inoperable tumorer operable. CHMP definerede målpopulationen som patienter med manifest postmenopausal status og patienter med ER-positiv tumor, patienter, hvis tumor er HER-2- (human epidermal vækstfaktor receptor 2) negativ, patienter, der ikke tåler eller ikke ønsker neoadjuverende kemoterapi, samt patienter, der ikke er egnede til øjeblikkelig operation.

Som konklusion blev følgende harmoniserede indikationer vedtaget for Femara:

"Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

- *Adjuverende behandling af hormonreceptorpositiv, invasiv mammacancer i tidligt stadium hos postmenopausale kvinder.*
- *Forlænget adjuverende behandling af hormonafhængig, invasiv mammacancer hos postmenopausale kvinder, som har fået adjuverende standardbehandling med tamoxifen i fem år.*
- *Førstevalgsbehandling af hormonafhængig, fremskreden mammacancer hos postmenopausale kvinder.*
- *Fremskreden mammacancer efter recidiv eller progression af sygdommen hos kvinder, som har naturlig eller artificiel postmenopausal endokrin status og tidligere er blevet behandlet med antiøstrogen.*
- *Neoadjuverende behandling af hormonreceptorpositiv, HER-2-negativ mammacancer hos postmenopausale kvinder, hvor kemoterapi ikke er hensigtsmæssig og øjeblikkelig operation ikke er indiceret.*

Der er ikke påvist virkning hos patienter med hormonreceptornegativ mammacancer."

Punkt 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde

CHMP godkendte dagsdosen 2,5 mg til voksne på grundlag af flere dosisfastlæggelsesundersøgelser. Vedrørende behandling af ældre fandt CHMP ikke, at der er behov for dosisjustering, baseret på analyser af virkning og sikkerhed i alle hovedundersøgelser med Femara. Vedrørende behandlingsvarigheden var det CHMP's opfattelse, at undersøgelserne viser, at behandlingen med Femara bør fortsætte, indtil der er tegn på yderligere progression af sygdommen. Vedrørende adjuverende og forlænget adjuverende behandling viser undersøgelserne, at virkningen blev opretholdt i den mediane behandlingsvarighed på fem år. Vedrørende neoadjuverende behandling viser nylige undersøgelser af behandlingsvarigheden, at der efter 4-8 måneder opnås højere responsrate, og at et øget antal patienter bliver egnede til brystbevarende operation. Herefter opnås kun meget ringe yderligere fordel, og den mindste varighed er 4-6 måneder. Vedrørende børn er invasiv mammacancer ekstremt sjældent hos børn og unge, men er blevet beskrevet. I mangel af kliniske undersøgelser konkluderede CHMP derfor, at der ikke er dokumenteret sikkerhed og virkning af Femara hos denne patientgruppe. Vedrørende nedsat nyrefunktion tog CHMP den foreliggende farmakokinetiske rapport til efterretning og konstaterede, at letrozol hovedsagelig elimineres ved hepatisk metabolisme, og at den renale clearance er rapporteret at være under 5 %. CHMP bemærkede, at elimineringen af metabolitter må forventes at ske langsommere hos patienter med nedsat nyrefunktion, men at de foreliggende data viser, at dette ikke medførte forringet sikkerhedsprofil eller ændret farmakokinetik hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. CHMP konkluderede, at der for patienter med $\text{CrCl} \geq 10 \text{ ml/min}$ ikke er behov for særlige advarsler eller anbefalinger om dosisjustering. Hvad angår nedsat leverfunktion bemærkede CHMP, at undersøgelserne har vist, at Femara kan anvendes uden risiko ved let til moderat leverinsufficiens, men at der er begrænsede erfaringer ved svært nedsat leverfunktion og hos non-cancer patienter med levercirrose og/eller leverinsufficiens af Child-Pugh klasse C. Da fordobling af eksponeringen

for det aktive stof ikke medfører sikkerhedsmæssige betænkeligheder, og da undereksposering bør undgås fordi virkningen er vist at være dosisafhængig, konkluderede CHMP, at dosisjustering ikke er nødvendig for patienter med svært nedsat leverfunktion, men at der bør indsættes en advarsel herom i punkt 4.4.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Vedrørende præmenopausal endokrin status bemærkede CHMP, at der ikke er udført kliniske undersøgelser af sikkerheden eller virkningen af Femara hos præmenopausale kvinder, men at det af sikkerhedsmæssige grunde bør undgås at behandle præmenopausale eller endog perimenopausale kvinder med letrozol. Letrozol hæmmer det enzym, der medvirker ved syntese af østrogener, som er nødvendige for den embryo-føtale udvikling. Letrozol må således forventes at have potentiale for negative effekter på embryoet og føtus, hvilket bekræftes af undersøgelserne hos drægtige rotter og kaniner. CHMP konkluderede, at der er væsentlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder, som giver belæg for en kontraindikation hos præmenopausale kvinder, specielt kvinder med præmenopausal endokrin status.

Vedrørende nedsat leverfunktion fandt CHMP det u hensigtsmæssigt med en streng kontraindikation af letrozol, som er en potentielt livsreddende behandling med en forholdsvis godartet sikkerhedsprofil. Desuden anses letrozol ikke for at have et smalt terapeutisk indeks. CHMP indsatte i stedet en advarsel i punkt 4.4 om, at der savnes sikkerhedsdata for patienter med væsentligt nedsat organfunktion.

Vedrørende præoperativ anvendelse af letrozol ved negativ eller ukendt receptorstatus anså CHMP en kontraindikation for unødvendig, da der allerede er redegjort fyldestgørende herfor i punkt 4.4.

CHMP præciserede desuden kontraindikationerne ved graviditet og amning, således at oplysningerne blev mere synlige, og indsatte som kontraindikation kendt overfølsomhed for letrozol eller et eller flere af hjælpestofferne.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CHMP indsatte en advarsel om postmenopausal endokrin status, da undersøgelserne har vist, at virkningen er suboptimal og bivirkningerne hyppigere og sværere hos kvinder med perimenopausal status. Vedrørende nedsat nyrefunktion konstaterede CHMP, at der kun foreligger meget begrænsede oplysninger om patienter med kreatininclearance under 10 ml/min., og indsatte derfor en forsigtighedsregel fra sådanne patienter. Hvad angår nedsat leverfunktion konstaterede bemærkede CHMP, at der ikke har været signaler om sikkerheden af Femara hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Der er ikke behov for en kontraindikation hos sådanne patienter, men CHMP indsatte en forsigtighedsregel.

Vedrørende effekter på knoglerne gennemgik CHMP undersøgelser, der viser, at langvarig anvendelse af Femara er forbundet med signifikant højere forekomst af osteoporose og signifikant højere forekomst af frakturer end med tamoxifen (som adjuverende behandling) eller med placebo (som forlænget adjuverende behandling). Hos kvinder med frakturer og /eller osteoporose i anamnesen var frekvensen af frakturer højere end hos kvinder uden en sådan anamnese, uanset behandlingen. CHMP tilføjede derfor en erklæring om effekter på knoglerne i forbindelse med anvendelse af Femara.

Hvad angår brystkræft hos mænd bemærkede CHMP, at der ikke findes kliniske undersøgelser eller specifikke systematiske undersøgelser af anvendelse af Femara ved brystkræft hos mænd. CHMP flyttede angivelsen fra punkt 4.4 til punkt 5.1. CHMP tilføjede desuden en advarsel om, at østrogener og/eller tamoxifen kan nedsætte plasmaniveauet af letrozol og derved forringe dets farmakologiske virkning, hvorfor koadministration bør undgås. Desuden tilføjedes en anbefaling om at undgå anvendelse af Femara til patienter med galaktoseintolerans, svær laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorption.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CHMP gennemgik potentialet for interaktion med en række stoffer, herunder cimetidin og andre midler mod kræft, samt betydningen af CYP2A6 og CYP3A4 i metabolismeringen af letrozol. CHMP fandt gennemgang af kliniske databaser uegnet som middel til at vurdere risikoen for interaktioner eller vurdere rapporter om manglende interaktion, og slettede derfor omtalen af sådanne gennemgange. Endelig indsatte CHMP en anbefaling om at undgå koadministration af Femara med tamoxifen, andre antiøstrogener eller østrogener.

Punkt 4.6 – Graviditet og amning

CHMP bemærkede, at der ikke findes fyldestgørende kliniske undersøgelser hos gravide kvinder, at der er indberettet enkeltstående tilfælde af fødselsdefekter hos gravide kvinder eksponeret for Femara, og at de ikke-kliniske undersøgelser har vist, at letrozol er embryotoksisk og føtotoksisk. CHMP var desuden af den opfattelse, at virkningen af letrozol må formodes at være ringere hos kvinder, der er præmenopausale eller perimenopausale. CHMP bemærkede endvidere, at svangerskabsforebyggende midler har begrænsninger, og fandt derfor, at den postmenopausale status skal være fastslået med sikkerhed før og under behandlingen med Femara, og at Femara ikke bør anvendes, medmindre dette er tilfældet.

Øvrige punkter

For de resterende punkter i produktresuméet vedtog CHMP en harmoniseret ordlyd i overensstemmelse med de nationalt godkendte produktresuméer, dog med mindre ændringer. Dette gjaldt navnlig for punkt 4.8 – Bivirkninger, hvor ordlyden blev afkortet og beskåret væsentligt. Tabellen over bivirkninger blev opstillet i overensstemmelse med vejledningen for produktresuméer, og flere bivirkninger blev flyttet til en mere passende systemorganklasse. I beskrivelsen af udvalgte bivirkninger valgte CHMP at adskille dem efter indikationerne metastatisk, adjuverende og forlænget adjuverende. I punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber blev ordlyden forkortet væsentligt og fokuseret på information, der er relevant for den ordinerende læge med henblik på de godkendte indikationer. Desuden blev der tilføjet en erklæring om de manglende undersøgelser af anvendelse af Femara ved brystkræft hos mænd.

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Grundlaget for indbringelsen var harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen På grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, vurderingsrapporterne fra rapportøren og co-rapportøren samt de faglige drøftelser i udvalget anså CHMP benefit/risk-forholdet for Femara og relaterede navne for positivt.

Ud fra følgende betragtninger:

- Indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- Det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget -

anbefalede CHMP ændring af markedsføringstilladelserne. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Femara og relaterede navne (se bilag I).