

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Femara y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Femara contiene letrozol, un inhibidor de la aromatasa que inhibe la conversión de los andrógenos a estrógenos. Femara se aprobó por vez primera en la Unión Europea (UE) en 1996 y se presenta en forma de comprimidos con cubierta pelicular de 2,5 mg. Femara está autorizado en numerosas indicaciones relativas al tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad. Femara se incluyó en la lista de productos para la armonización del resumen de las características del producto (RCP), debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización del producto mencionado anteriormente. Por consiguiente se inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 30(2) de la Directiva 2001/83/CE, modificado, con el fin de resolver estas divergencias y así armonizar la información sobre el producto en toda la UE.

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

1) Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo positivo para receptores hormonales.

El CHMP consideró el estudio fundamental para la indicación de tratamiento adyuvante, BIG 1-98, coordinado por el grupo colaborador IBCSG (Grupo Internacional para el Estudio del Cáncer de Mama) y la organización matriz BIG (Grupo Internacional de Mama), que excluía específicamente a los pacientes sin diagnóstico confirmado de cáncer de mama invasivo. Tampoco se han realizado estudios en pacientes con CDIS (carcinoma ductal *in situ*) ni con CLIS (carcinoma lobular *in situ*). El CHMP también observó que la redacción era uniforme con la de la mayoría de los RCP aprobados a nivel nacional.

2) Tratamiento adyuvante prolongado del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido tratamiento adyuvante estándar previo con tamoxifeno durante 5 años.

El CHMP consideró que el término «*homonodependiente*» estaba justificado ya que letrozol no presenta eficacia en el cáncer de mama negativo para receptores hormonales. El CHMP también consideró que estaba justificada la información sobre la duración del tratamiento con tamoxifeno, basándose en estudios en los que se administró letrozol después de 5 años de tamoxifeno adyuvante. Con respecto a «*invasivo*», no es práctica habitual prescribir inhibidores de la aromatasa a pacientes sin componente invasivo. No se han realizado estudios en el CDIS ni en el CLIS sobre el uso prolongado de inhibidores de la aromatasa como adyuvantes detrás el uso de tamoxifeno y no existen razones que indiquen un mecanismo de acción diferente en el marco de uso prolongado de adyuvante del mecanismo en el marco de uso de adyuvante. Por consiguiente, el CHMP consideró justificado calificar la indicación con «*invasivo*». El CHMP también observó que la redacción era uniforme con la de la mayoría de los RCP aprobados a nivel nacional.

3) Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas.

El CHMP consideró que esta indicación estaba bien establecida y observó que la redacción era uniforme con la de la mayoría de los RCP aprobados a nivel nacional.

4) Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino posmenopáusico natural o inducido

artificialmente tras recaída o progresión de la enfermedad, que previamente hayan sido tratadas con antiestrógenos.

El CHMP consideró que la indicación estaba bien establecida y que está justificado confirmar el estado endocrino posmenopáusico de las mujeres antes de iniciar el tratamiento tanto por razones de eficacia como de seguridad, ya que en los estudios se ha demostrado que las mujeres en estado menopáusico inducido pueden no estar en un estado endocrino posmenopáusico. Por ello, la eficacia era inferior a la óptima y se producían tasas elevadas de síntomas menopáusicos como los sofocos, ya que su estado perimenopáusico era insuficiente para suprimir el bucle de retroalimentación de la síntesis de estrógenos. Además, es esencial evitar el embarazo durante la terapia con letrozol debido al riesgo de toxicidad para el embrión y el feto. El CHMP también observó que la redacción era uniforme en gran medida con la de los RCP aprobados a nivel nacional.

5) Tratamiento neoadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales, negativo para HER-2 cuando la quimioterapia no es adecuada y la intervención quirúrgica inmediata no está indicada.

La indicación para el tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) suponía la mayor desviación entre los RCP aprobados a nivel nacional, ya que se había aprobado en algunos Estados miembros en 2001 pero la solicitud se había retirado en otros, principalmente porque el tratamiento endocrino neoadyuvante no era un concepto validado en aquella época y porque todavía no se disponía de los resultados como adyuvante del estudio fundamental. El CHMP revisó todos los datos disponibles y consideró que letrozol ha demostrado una importante superioridad a tamoxifeno en la tasa de respuesta clínica, en la tasa de respuesta en mamografía, en la tasa de respuesta en ecografía de mama y en la tasa de cirugía de conservación de mama (CCM). Por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que los datos actuales, entre los que se incluye la información sobre el seguimiento a largo plazo, eran suficientes para apoyar la indicación para el tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) para Femara, en particular con el objetivo de reducir el tamaño de los tumores positivos para receptores hormonales de forma que sea posible practicar una CCM o que permita operar los tumores irresecables. El CHMP definió la población de pacientes diana como mujeres en estado posmenopáusico establecido y pacientes con tumores positivos para RE, pacientes cuyos tumores son negativos para HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y pacientes que no pueden tolerar o que rechazan la quimioterapia neoadyuvante, así como pacientes para las que la intervención quirúrgica inmediata no es una opción.

En conclusión, se adoptaron las siguientes indicaciones armonizadas para Femara:

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

- *Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo positivo para receptores hormonales.*
- *Tratamiento adyuvante prolongado del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido tratamiento adyuvante estándar previo con tamoxifeno durante 5 años.*
- *Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas.*
- *Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente tras recaída o progresión de la enfermedad, que previamente hayan sido tratadas con antiestrógenos.*
- *Tratamiento neoadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales, negativo para HER-2 cuando la quimioterapia no es adecuada y la intervención quirúrgica inmediata no está indicada.*

No se ha demostrado la eficacia en pacientes con cáncer de mama negativo para receptores hormonales.»

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

El CHMP avaló la dosis diaria de 2,5 mg en adultos, basándose en varios estudios de búsqueda de dosis. Con respecto al uso en ancianos, el CHMP no consideró que fuera necesario ajustar la dosis, basándose en los análisis de eficacia y seguridad realizados en todos los estudios fundamentales con Femara. Con respecto a la duración del tratamiento, el CHMP consideró que en los estudios se demostraba que el tratamiento con Femara debía continuar hasta que la progresión de la enfermedad fuera evidente. Con respecto al tratamiento adyuvante y adyuvante prolongado, en los estudios se demuestran que la eficacia se mantenía durante una mediana de duración de 5 años de tratamiento. Con respecto al tratamiento neoadyuvante, en estudios recientes en los que se investigaba la duración de la terapia se demuestran tasas de respuesta mayores y más pacientes a las que puede practicarse una CCM a los 4-8 meses, con muy poco beneficio incremental posterior y que la duración mínima es de 4-6 meses. Con respecto a los niños, el cáncer de mama invasivo es sumamente infrecuente en niños y adolescentes, pero se han documentado casos. En ausencia de ensayos clínicos, el CHMP, por lo tanto, llegó a la conclusión de que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Femara en esta población. Con respecto a la insuficiencia renal, el CHMP consideró el informe disponible sobre farmacocinética y observó que el letrozol se elimina principalmente por metabolismo hepático y que el aclaramiento renal documentado es inferior al 5%. El CHMP observó que, aunque cabe esperar que la eliminación de los metabolitos sea más lenta en los pacientes con insuficiencia renal, los datos disponibles demuestran que ello no afectaba al perfil de seguridad ni alteraba la farmacocinética en las pacientes con insuficiencia renal grave. El CHMP llegó a la conclusión de que no era necesario establecer advertencias ni ajustes de dosis específicos para las pacientes con un $\text{AcCr} \geq 10 \text{ ml/min}$. Con respecto a la insuficiencia hepática, el CHMP observó que en los estudios se ha demostrado que Femara es seguro en la insuficiencia hepática de leve a moderada, pero que es muy limitada la experiencia del uso en pacientes con función hepática gravemente afectada, en pacientes no afectados por cáncer con cirrosis hepática y/o con insuficiencia hepática con Child-Pugh en estadio C. Dado que duplicar la exposición a letrozol no está ligado a problemas de seguridad y dado que debe evitarse una exposición inferior a la óptima porque se ha demostrado que la eficacia es dependiente de la dosis, el CHMP llegó a la conclusión de que no es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave, pero que debe incluirse una advertencia en la sección 4.4.

Sección 4.3 – Contraindicaciones

Con respecto al estado endocrino premenopáusico, el CHMP observó que, aunque no se han realizado ensayos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de Femara en mujeres premenopáusicas, existen razones de seguridad para no tratar a las mujeres premenopáusicas o incluso a las perimenopáusicas con letrozol. El letrozol inhibe la enzima que participa en la síntesis de estrógenos, necesarios para un desarrollo embrionario y fetal adecuado. Por lo tanto, es previsible que letrozol pueda provocar efectos adversos en el embrión/feto, como han confirmado los estudios en ratas y conejas preñadas. El CHMP llegó a la conclusión de que existen reservas importantes sobre la seguridad que justifican la contraindicación en mujeres premenopáusicas, especialmente en mujeres en estado endocrino premenopáusico.

Con respecto a la insuficiencia hepática, el CHMP consideró que no era adecuado incluir una contraindicación estricta para letrozol, que es un tratamiento potencialmente salvavidas con un perfil de seguridad relativamente benigno. Tampoco se consideró que letrozol tuviera un índice terapéutico estrecho. En lugar de ello, el CHMP incluyó una advertencia en la Sección 4.4 indicando que se carece de datos sobre la seguridad en pacientes con insuficiencia orgánica importante.

Con respecto al uso preoperatorio del letrozol cuando el estado de los receptores es negativo o desconocido, el CHMP consideró que era innecesario incluir una contraindicación ya que esto se explica suficientemente en la Sección 4.4.

El CHMP también aclaró las contraindicaciones en el embarazo y la lactancia, haciendo que la información fuera más visible e incluyó una contraindicación para la hipersensibilidad conocida a letrozol o a cualquiera de los excipientes.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

El CHMP incorporó una advertencia con respecto al estado endocrino posmenopáusico, ya que en los estudios se ha demostrado una eficacia subóptima y una mayor frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos en mujeres con estado perimenopáusico. Con respecto a la insuficiencia renal, el CHMP observó que es muy limitada la información sobre los pacientes cuyo nivel de aclaramiento de creatinina es inferior a 10 ml/min y, por lo tanto, acordó incluir una precaución para estos pacientes. Con respecto a la insuficiencia hepática, el CHMP observó que no había indicios sobre la seguridad de Femara en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática. Aunque no se justifica incluir una contraindicación en estos pacientes, el CHMP incorporó una precaución.

Con respecto a los efectos sobre el hueso, el CHMP revisó los datos de estudios que demuestran que el uso a largo plazo de Femara se asocia a una tasa de osteoporosis y de fracturas óseas significativamente superior a la de tamoxifeno (en el uso como adyuvante) o placebo (en el uso prolongado como adyuvante). Las mujeres con antecedentes de fracturas y/u osteoporosis presentaron tasas más elevadas de fracturas óseas que las mujeres sin dicho historial, independientemente del tratamiento. El CHMP por consiguiente añadió una frase con respecto a los efectos sobre el hueso asociados al uso de Femara.

Con respecto al cáncer de mama en varones, el CHMP observó la ausencia de ensayos clínicos y de investigación sistemática específica sobre el uso de Femara en el cáncer de mama en varones. El CHMP cambió la frase de la Sección 4.4 a la Sección 5.1. El CHMP además añadió una advertencia de que los estrógenos y/o el tamoxifeno pueden reducir los niveles del letrozol en plasma, reduciendo así su acción farmacológica y que, por consiguiente, debe evitarse la administración concomitante. También se añadió una frase recomendando evitar el uso de Femara en los pacientes con problemas de intolerancia a la galactosa, intolerancia grave a la lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP revisó el potencial de interacción con numerosas sustancias, por ejemplo la cimetidina y otros agentes anticancerosos, así como el papel que desempeñan CYP2A6 y CYP3A4 en el metabolismo del letrozol. El CHMP consideró que la revisión de las bases de datos clínicos no era adecuada para valorar el riesgo de interacciones ni para valorar los informes sobre la falta de interacción y, por consiguiente, eliminó las referencias a estas revisiones. Finalmente, el CHMP incorporó una frase advirtiendo contra la administración concomitante de Femara con tamoxifeno, con otros antiestrógenos o con estrógenos.

Sección 4.6 - Embarazo y lactancia

El CHMP observó la ausencia de ensayos clínicos adecuados en mujeres embarazadas y que se han documentado casos aislados de defectos congénitos en mujeres embarazadas expuestas a Femara; además, en los estudios con animales se ha demostrado la toxicidad de letrozol en embriones y fetos. El CHMP consideraba además que existen reservas sobre la menor eficacia de letrozol en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas. El CHMP observó también las limitaciones de las herramientas para la prevención del embarazo y, por consiguiente, consideró que debe establecerse completamente un estado posmenopáusico antes de iniciar el tratamiento con Femara y mientras dure este y que no debe emplearse Femara en mujeres cuyo estado posmenopáusico no haya sido establecido completamente.

Otras secciones

Para el resto de las secciones, el CHMP adoptó una redacción armonizada en consonancia con los RCP aprobados a nivel nacional, aunque se realizaron revisiones menores. En particular, para la Sección 4.8 – Reacciones adversas, la redacción se abrevió y condensó sustancialmente. La tabla de reacciones adversas al medicamento se estructuró según las directrices de los RCP y algunas de las reacciones adversas al medicamento se reubicaron para incluirlas en una clase de órganos y sistemas más adecuada. Con respecto a la descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas, el CHMP acordó separar las indicaciones en el marco metastásico, adyuvante y adyuvante prolongado. Para la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, la redacción se