

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Femara et dénominations associées (voir annexe I)

Femara contient du létrozole, un inhibiteur de l'aromatase, qui bloque la conversion des androgènes en œstrogènes. Femara a été approuvé pour la première fois dans l'Union européenne (UE) en 1996 et est disponible sous la forme de comprimés enrobés dosés à 2,5 mg. Femara est autorisé dans plusieurs indications liées au traitement du cancer du sein chez les femmes post-ménopausées, dont la maladie est en progression. Femara a été inscrit sur la liste des médicaments dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) nécessite d'être harmonisé, en raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné. Une saisine a donc été formée au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour résoudre ces divergences et harmoniser ainsi les informations sur le produit (IP) dans l'ensemble de l'UE.

4.1 Indications thérapeutiques

1) Traitement adjuvant chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif précoce à récepteurs hormonaux positifs.

Le CHMP a pris note de l'étude pivot pour l'indication de traitement adjuvant, BIG 1-98, coordonnée par le groupe collaboratif IBCSG (*International Breast Cancer Study Group*) et l'organisation parente BIG (*Breast International Group*), qui excluait spécifiquement les patientes dont le diagnostic de cancer du sein invasif n'avait pas été confirmé. Par ailleurs, aucune étude n'a été réalisée chez des patientes présentant un carcinome canalaire *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) ou un carcinome lobulaire *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*). Le CHMP a également noté que la formulation était en concordance avec celle de la plupart des RCP approuvés dans le cadre des procédures nationales.

2) Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein invasif hormono-dépendant chez les femmes post-ménopausées ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans.

Le CHMP a considéré le terme «*hormono-dépendant*» comme justifié, dans la mesure où le létrozole n'est pas efficace dans les cas de cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs. Le CHMP a également jugé que l'information relative à la durée du traitement par le tamoxifène se justifiait, sur la base d'études dans lesquelles le létrozole était administré après 5 ans de traitement adjuvant par le tamoxifène. Concernant le terme «*invasif*», il n'est pas de pratique courante de prescrire des inhibiteurs de l'aromatase aux patientes qui ne présentent pas de composante invasive. Aucune étude n'a été réalisée en cas de DCIS ou de LCIS sur l'utilisation d'un traitement adjuvant prolongé par des inhibiteurs de l'aromatase après le tamoxifène et il n'y a pas de raison de suggérer un mode d'action dans un contexte de traitement adjuvant prolongé différent de celui d'un contexte de traitement adjuvant. Le CHMP a par conséquent considéré qu'il était justifié d'utiliser le qualificatif «*invasif*» pour l'indication. Le CHMP a également noté que la formulation était en concordance avec celle de la plupart des RCP approuvés dans le cadre des procédures nationales.

3) Traitement de première ligne chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé hormono-dépendant.

Le CHMP a estimé que cette indication était bien établie et il a noté que la formulation était en concordance avec celle de la plupart des RCP approuvés dans le cadre des procédures nationales.

4) Cancer du sein avancé après une rechute ou une progression de la maladie, chez les femmes présentant un état endocrinien post-ménopausique naturel ou induit artificiellement, ayant préalablement été traitées par des anti-œstrogènes.

Le CHMP a jugé que l'indication est bien établie et que la confirmation du statut endocrinien post-ménopausique des femmes avant l'instauration du traitement se justifie, pour des raisons à la fois d'efficacité et de sécurité, car des études ont montré que les femmes présentant un statut ménopausique induit peuvent ne pas être dans un statut endocrinien post-ménopausique. Il en a résulté une efficacité suboptimale et de fortes fréquences d'apparition de symptômes ménopausiques, tels que des bouffées de chaleur, car leur statut péri-ménopausique était insuffisant pour supprimer la boucle de rétroaction de la synthèse d'œstrogènes. De plus, il est indispensable d'éviter une grossesse pendant le traitement par le létrozole, en raison du risque d'embryotoxicité et de foetotoxicité. Le CHMP également noté que la formulation était largement en concordance avec celle des RCP approuvés dans le cadre des procédures nationales.

5) Traitement néo-adjuvant chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, HER-2 négatif, lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et qu'une chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

L'indication de traitement néo-adjuvant (préopératoire) constituait la divergence majeure entre les RCP approuvés dans le cadre des procédures nationales, car elle a été approuvée dans certains États membres en 2001, mais la demande a été retirée dans d'autres, principalement parce que le traitement néo-adjuvant endocrinien n'était pas un concept validé à ce moment-là et parce que les résultats de l'étude adjuvante pivot n'étaient pas encore disponibles. Le CHMP a examiné toutes les données disponibles et a considéré que le létrozole s'était avéré significativement supérieur au tamoxifène s'agissant des taux de réponse clinique, de réponse mammographique, de réponse à l'échographie mammaire et de chirurgie de conservation du sein (CCS). Le CHMP a par conséquent conclu que les données actuelles, notamment les informations de suivi à long terme, sont suffisantes pour étayer l'indication de traitement néo-adjuvant (préopératoire) pour Femara, en particulier dans le but de réduire la taille des tumeurs à récepteurs hormonaux positifs, afin de permettre une CCS ou de rendre opérables les tumeurs inopérables. Le CHMP a défini la population cible de patientes comme étant les femmes présentant un statut post-ménopausique établi et les patientes présentant des tumeurs ER-positives, les patientes présentant des tumeurs à récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain négatifs (HER-2, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) et les patientes qui ne tolèrent pas ou refusent de prendre une chimiothérapie néo-adjuvante, ainsi que les patientes pour qui une chirurgie immédiate n'est pas une option.

En conclusion, les indications harmonisées suivantes ont été adoptées pour Femara:

« 4.1 - Indications thérapeutiques

- *Traitement adjuvant chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif précoce à récepteurs hormonaux positifs.*
- *Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein invasif hormono-dépendant chez les femmes post-ménopausées ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans.*
- *Traitement de première ligne chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé hormono-dépendant.*
- *Cancer du sein avancé après une rechute ou une progression de la maladie, chez les femmes présentant un état endocrinien post-ménopausique naturel ou induit artificiellement, ayant préalablement été traitées par des anti-œstrogènes.*
- *Traitement néo-adjuvant chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, HER-2 négatif, lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et qu'une chirurgie immédiate n'est pas indiquée.*

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

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Le CHMP a approuvé la dose quotidienne de 2,5 mg chez les adultes, sur la base de plusieurs études de recherche de doses. Concernant l'utilisation chez les personnes âgées, le CHMP n'a pas considéré qu'il était nécessaire d'ajuster la dose, au vu des analyses d'efficacité et de sécurité pour toutes les études pivots menées avec Femara. En ce qui concerne la durée du traitement, le CHMP a estimé que les études montrent que le traitement par Femara doit être poursuivi jusqu'à ce qu'une progression de la maladie devienne manifeste. Concernant le traitement adjuvant et le traitement adjuvant prolongé, des études montrent que l'efficacité persistait au-delà de la durée moyenne de 5 ans de traitement. Pour ce qui est du traitement néo-adjuvant, de récentes études portant sur la durée du traitement montrent des taux de réponses plus élevés et un plus grand nombre de patientes devenant éligibles à la CCS après 4 à 8 mois, avec un très faible bénéfice supplémentaire au-delà de cette durée, et que la durée minimale est de 4 à 6 mois. S'agissant des enfants, le cancer du sein invasif est extrêmement rare chez les enfants et les adolescentes, mais il a été rapporté. En l'absence d'essais cliniques, le CHMP a conclu que la sécurité et l'efficacité de Femara dans cette population ne sont pas établies. Concernant l'insuffisance rénale, le CHMP a pris note du rapport disponible sur les propriétés pharmacocinétiques et a observé que le létrozole est principalement éliminé par le métabolisme hépatique, la clairance rénale indiquée étant inférieure à 5 %. Le CHMP a noté que tandis qu'une élimination plus faible des métabolites est attendue chez les patientes insuffisantes rénales, les données disponibles montrent que cela n'affectait pas le profil de sécurité et ne modifiait pas les propriétés pharmacocinétiques chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère. Le CHMP a estimé qu'aucune mise en garde spéciale ni recommandation d'ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patientes avec une CrCl $\geq$ 10 ml/min. En ce qui concerne l'insuffisance hépatique, le CHMP a noté que des études ont montré que Femara est sûr en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, mais l'expérience est limitée pour son utilisation chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère, les patients non cancéreux présentant une cirrhose du foie et/ou une insuffisance hépatique de score de Child-Pugh C. Du fait que le doublement de l'exposition au létrozole n'est pas lié à des problèmes de sécurité et qu'une sous-exposition doit être évitée, car il a été montré que l'efficacité est dose-dépendante, le CHMP a estimé qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère, mais qu'une mise en garde doit être incluse dans la rubrique 4.4.

Rubrique 4.3 – Contre-indications

En ce qui concerne le statut endocrinien pré-ménopausique, le CHMP a noté que malgré l'absence de réalisation d'essais cliniques évaluant la sécurité ou l'efficacité de Femara chez les femmes pré-ménopausées, il existe des raisons de sécurité de ne pas traiter les femmes pré-ménopausées ni même péri-ménopausées par le létrozole. Le létrozole inhibe l'enzyme intervenant dans la synthèse des œstrogènes, qui sont nécessaires au bon développement de l'embryon et du fœtus. Le létrozole est donc susceptible d'avoir des effets indésirables potentiels sur l'embryon et le fœtus, comme le confirment des études menées chez des rattes et des lapines gravides. Le CHMP a conclu qu'il y a d'importants problèmes de sécurité justifiant une contre-indication chez les femmes pré-ménopausées, en particulier chez les femmes de statut endocrinien pré-ménopausique.

Concernant l'insuffisance hépatique, le CHMP a estimé qu'une contre-indication stricte n'est pas appropriée pour le létrozole, qui constitue un traitement qui sauve potentiellement des vies, avec un profil de sécurité relativement bénin. De plus, le létrozole n'est pas considéré comme présentant un index thérapeutique étroit. Le CHMP a inclus à la place une mise en garde dans la rubrique 4.4, indiquant que les données de sécurité chez les patientes présentant une insuffisance organique importante sont manquantes.

Pour l'utilisation préopératoire du létrozole lorsque le statut des récepteurs est négatif ou inconnu, le CHMP a considéré qu'une contre-indication n'est pas nécessaire, car cela est déjà suffisamment expliqué dans la rubrique 4.4.

Le CHMP a également clarifié les contre-indications en cas de grossesse et d'allaitement, en rendant les informations plus visibles et en incluant une contre-indication pour l'hypersensibilité connue au létrozole ou à l'un des excipients.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le CHMP a introduit une mise en garde concernant le statut endocrinien post-ménopausique, car des études ont montré une efficacité suboptimale, ainsi qu'une fréquence et une sévérité accrues des événements indésirables chez les femmes présentant un statut péri-ménopausique. Concernant l'insuffisance rénale, le CHMP a noté qu'il y a des informations très limitées concernant les patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min; il a par conséquent accepté d'insérer une précaution pour ces patientes. En ce qui concerne l'insuffisance hépatique, le CHMP a constaté qu'aucun signal n'a été émis quant à la sécurité de Femara chez les patientes présentant une insuffisance sévère de la fonction hépatique. Une contre-indication ne se justifiant pas chez ces patientes, le CHMP a inséré une précaution.

Pour ce qui concerne les effets sur les os, le CHMP a examiné les résultats d'études montrant qu'une utilisation de longue durée de Femara est associée à des taux d'ostéoporose et de fractures osseuses significativement plus élevés que pour le tamoxifène (dans le contexte d'un traitement adjuvant) ou le placebo (dans le contexte d'un traitement adjuvant prolongé). Les femmes ayant des antécédents de fractures et/ou d'ostéoporose présentaient des taux plus élevés de fractures osseuses que les femmes sans de tels antécédents, quel que soit le traitement. Le CHMP a donc ajouté une phrase relative aux effets sur les os, associés à l'utilisation de Femara.

Concernant le cancer du sein masculin, le CHMP a noté l'absence d'essais cliniques ou d'investigation spécifique systématique sur l'utilisation de Femara dans le cancer du sein masculin. Le CHMP a déplacé la phrase de la rubrique 4.4 à la rubrique 5.1. Le CHMP a également ajouté une mise en garde indiquant que les œstrogènes et/ou le tamoxifène peuvent diminuer les taux plasmatiques de létrozole et donc son effet pharmacologique, et qu'il convient de ce fait d'éviter leur co-administration. Une phrase recommandant de ne pas utiliser Femara chez les patients ayant des problèmes d'intolérance au galactose, de déficit grave en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose, a également été ajoutée.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le CHMP a examiné le potentiel d'interactions d'un certain nombre de substances, notamment de la cimétidine et des agents anticancéreux, ainsi que le rôle que jouent CYP2A6 et CYP3A4 dans le métabolisme du létrozole. Le CHMP a estimé que le fait de passer en revue les bases de données cliniques est peu adapté à l'évaluation du risque d'interactions ou des rapports faisant état d'une absence d'interaction; il a donc supprimé les références à ces revues. Enfin, le CHMP a inséré une phrase déconseillant la co-administration de Femara avec le tamoxifène, d'autres anti-œstrogènes ou œstrogènes.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Le CHMP a noté l'absence d'essais cliniques appropriés chez les femmes enceintes et que des cas isolés d'anomalies congénitales ont été signalées chez des femmes enceintes exposées à Femara, alors que des études non cliniques ont montré que le létrozole est embryotoxique et foetotoxique. Le CHMP était également d'avis qu'une efficacité réduite du létrozole était à craindre chez les femmes pré-ménopausées ou péri-ménopausées. Le CHMP a aussi noté les limites des outils de prévention pendant la grossesse; il a par conséquent considéré que le statut post-ménopausique doit être pleinement établi avant l'instauration et pendant la durée du traitement par Femara et que Femara ne doit pas être utilisé chez les femmes dont le statut post-ménopausique n'est pas pleinement établi.

Autres rubriques

Pour les rubriques restantes, le CHMP a adopté une formulation harmonisée en concordance avec les RCP approuvés dans le cadre des procédures nationales, bien que des révisions mineures aient été apportées. En particulier, pour la rubrique 4.8 - Effets indésirables, la formulation a été sensiblement raccourcie et condensée. Le tableau des réactions indésirables (RI) au médicament a