

II. Melléklet

***Az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott alkalmazási előírás,
címkeszöveg és betegtájékoztató módosításával kapcsolatos
tudományos következtetések és indokolások***

Tudományos következtetések

A Femara és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Femara letrozolt tartalmaz, ami az androgének ösztrogénekké történő átalakulását gátló aromatáz-inhibitor. A Femarát az Európai Unióban (EU) először 1996-ban engedélyezték és 2,5 mg-os filmtabletta formájában kapható. A Femara több javallatra is engedélyezett az olyan emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők kezelésével összefüggésben, akiknél a betegség progressziója következett be. A Femara felvételre került azon gyógyszerek listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell, mivel a fent említett gyógyszer engedélyezésével kapcsolatban az egyes tagállamok helyi szinten különböző döntéseket hoztak. Ezért a módosított 2001/82/EK irányelv 30. cikkének (2) bekezdése szerinti beterjesztést nyújtottak be a terméktájékoztatók közötti különbségek megszüntetése és az EU-n belüli harmonizálásuk érdekében.

4.1 pont – Terápiás javallatok

1) Hormonreceptor-pozitív, invazív, korai emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők adjuváns kezelése.

A CHMP az adjuváns kezelés indikációjában az IBCSG (International Breast Cancer Study Group) együttműködő csoport és az anyaszerkezet, a BIG (Breast International Group) által koordinált BIG 1-98. sz. pivotális vizsgálatot vette figyelembe, amelyből kifejezetten kizárták azokat a betegeket, akiknél nem állt fenn az invazív emlődaganat diagnózisa. Ezen kívül nem történtek vizsgálatok DCIS (*in situ* duktális karcinóma) vagy LCIS (*in situ* lobuláris karcinóma) diagnózissal rendelkező betegeknél. A CHMP figyelembe vette azt is, hogy a szöveg a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások többsége esetében egyező volt.

2) Olyan posztmenopauzális nők hormon-dependens invazív emlődaganatának kiterjesztett adjuváns kezelése, akik előzőleg 5 éven keresztül standard adjuváns tamoxifen kezelésben részesültek.

A CHMP a „*hormon-dependens*” kifejezést indokoltnak találta, mivel a letrozol a hormonreceptor negatív emlődaganat esetében hatástalan. Az CHMP ugyancsak indokoltnak találta a tamoxifen-kezelés időtartamával kapcsolatos információkat azon vizsgálatok alapján, amelyekben a letrozolt 5 éves adjuváns tamoxifen-kezelést követően alkalmazták. Az „*invazív*” kifejezés tekintetében, az aromatáz-inhibitorok felírása invazív komponenssel nem rendelkező betegeknél a gyakorlatban nem elterjedt. DCIS, illetve LCIS esetében nem végeztek vizsgálatokat az adjuváns aromatáz-inhibitorok tamoxifen-kezelést követő kiterjesztett alkalmazásával kapcsolatban, és a kiterjesztett adjuváns kezelés esetében semmi nem indokolja az adjuváns kezeléshez képest eltérő hatásmechanizmus feltételezését. A CHMP ezért indokoltnak látta az „*invazív*” kifejezés használatát a javallat szövegében. A CHMP figyelembe vette azt is, hogy a szöveg a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások többsége esetében egyező volt.

3) Előrehaladott hormon-dependens emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők első vonalbeli kezelése.

A CHMP ezt a javallatot megalapozottnak találta és figyelembe vette, hogy a szöveg a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások többsége esetében egyező volt.

4) Olyan előrehaladott emlődaganatos nők kezelése, akik természetes vagy mesterséges módon kerültek posztmenopauzális állapotba relapszust vagy a betegség progresszióját követően, és

akiket előzőleg antiösztrogén gyógyszerekkel kezeltek.

A CHMP a javallatot megalapozottnak találta és hatásossági és biztonságossági okból is indokoltnak ítélte, hogy a kezelés megkezdése előtt a nők posztmenopauzális endokrin státuszát meg kell erősíteni, mert a vizsgálatok szerint azok a nők, akik mesterségesen kerültek menopauzális állapotba nem feltétlenül alakult ki posztmenopauzális *endokrin* státusz. Ennek eredményeként a hatékonyság az optimális alatti volt és nagyobb arányban fordultak elő menopauzális tünetek, például hőhullámok, mert perimenopauzális állapotuk nem volt megfelelő akkor, hogy elnyomja a visszacsatoló ösztrogén-szintézist. Ezen kívül a letrozol terápia idején a terhesség elkerülése létfontosságú, mert a kezelés az embriotoxicitás és magzati toxicitás kockázatával jár. A CHMP figyelembe vette azt is, hogy a szöveg a nagymértékben egyező volt a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírásokkal.

5) Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők neoadjuváns kezelése olyan esetekben, amikor a kemoterápia nem megfelelő, az azonnali műtéti beavatkozás pedig nem javallt.

A neoadjuváns (műtét előtti) kezelésre vonatkozó javallat jelentette a fő eltérést a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások között, mert bizonyos tagállamokban ezt a javallatot 2001-ben engedélyezték, de más tagállamokban az erre vonatkozó kérvényt visszavonták, elsődlegesen mert a neoadjuváns hormonkezelés ebben az időben nem volt igazolt kezelési koncepció, és mert a pivotális adjuváns vizsgálat eredményei még nem álltak rendelkezésre. A CHMP áttekintette az összes rendelkezésre álló adatot és azt állapította meg, hogy a letrozol a klinikai válaszarány, a mammográfiás válaszarány, az emlő ultrahang által meghatározott válaszarány, valamint az emlő megőrzésére irányuló műtét (BCS) sikerességi aránya tekintetében igazoltan jelentősen jobb, mint a tamoxifen. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a jelenlegi adatok, így a hosszú távú utánkövetéssel kapcsolatos információk elegendően alátámasztják a neoadjuváns (műtét előtti) kezelés indikációját a Femara esetében, különösen akkor, ha a kezelés célja a hormonreceptor-pozitív daganatok méretének csökkentése a BCS beavatkozás elvégzéséhez, illetve, hogy az inoperábilis daganat operálható legyen. A CHMP a betegek célcsoportját a következőképpen határozta meg: igazolt posztmenopauzális állapotban lévő nők és ER-pozitív daganattal rendelkező betegek, olyan betegek, akiknek daganata HER-2 (Humán Epidermális Növekedési Faktor Receptor 2) negatív és olyan betegek, akik a neoadjuváns kemoterápiát nem tolerálják vagy visszaütözték, valamint olyan betegek, akiknél azonnali műtéti beavatkozás nem végezhető.

Összefoglalva a következő harmonizált javallatokat fogadták el a Femara esetében:

„4.1 pont - Terápiás javallatok

- *Hormonreceptor-pozitív, invazív, korai emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők adjuváns kezelése.*
- *Olyan posztmenopauzális nők hormon-dependens korai emlődaganatának kiterjesztett adjuváns kezelése, akik előzőleg 5 éven keresztül standard adjuváns tamoxifen kezelésben részesültek.*
- *Előrehaladott hormon-dependens emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők első vonalbeli kezelése.*
- *Olyan előrehaladott emlődaganatos nők kezelése, akik természetes vagy mesterséges módon kerültek posztmenopauzális állapotba relapszust vagy a betegség progresszióját követően, és akiket előzőleg antiösztrogén gyógyszerekkel kezeltek.*
- *Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők neoadjuváns kezelése olyan esetekben, amikor a kemoterápia nem megfelelő, az azonnali műtéti beavatkozás pedig nem javallt.*

A hatásosságot nem igazolták hormonreceptor-negatív emlődaganatos betegeknél.”

4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

A CHMP több dóziskereső vizsgálat alapján engedélyezte a napi 2,5 mg dózist felnőtteknél. Az időskorban történő alkalmazás vonatkozásában a CHMP nem találta szükségesnek az adag

módosítását, a Femara összes pivotális vizsgálatával kapcsolatban elvégzett hatásossági és biztonságossági elemzés alapján. A kezelés időtartama tekintetében a CHMP azt állapította meg, hogy a vizsgálatok szerint a Femara-kezelést addig kell folytatni, amíg a betegség további progressziója nyilvánvalóvá nem válik. Az adjuváns és a kiterjesztett adjuváns kezeléssel kapcsolatban a vizsgálatok azt igazolják, hogy a hatásosság az 5 éves közepes kezelési időtartam alatt tartós volt. A neoadjuváns kezeléssel kapcsolatban a terápia időtartamát értékelő, közelmúltbeli vizsgálatok szerint magasabbak a válaszarányok és több beteg válik alkalmassá a BCS beavatkozásra 4-8 hónap után, ezt követően pedig a további előny nagyon csekély, a minimális időtartam pedig 4-6 hónap. A gyerekek vonatkozásában, az invazív emlődaganat gyermekeknél és serdülőknél rendkívül ritka, de előfordul. Klinikai vizsgálatok hiányában a CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a Femara biztonságossága és hatásossága ebben a csoportban nem állapítható meg. A vesekárosodás esetében a CHMP a rendelkezésre álló farmakokinetikai jelentést vette figyelembe, és megállapította, hogy a letrozol főként a májban zajló metabolizmus útján ürül ki a szervezetből; a vese-clearance-e 5% alatt van. A CHMP felhívta a figyelmet arra, hogy noha a vesekárosodásban szenvedő betegeknél a metabolitok lassúbb kiürülése várható, a rendelkezésre álló adatok szerint ez nem befolyásolta a biztonságossági profilt és nem változtatta meg a farmakokinetikát súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nincs szükség különleges figyelmeztetésekre vagy a dózis módosítására vonatkozó ajánlásokra ≥ 10 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegeknél. A májkárosodás vonatkozásában a CHMP felhívta a figyelmet arra, hogy a vizsgálatok szerint a Femara biztonságosan alkalmazható enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenség esetén, de korlátozottak a tapasztalatok súlyosan károsodott májműködésű, májcirrózisban szenvedő nem rákos betegek és/vagy Child-Pugh C májelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Tekintettel arra, hogy a letrozol-expozíció megkétszereződése nem okoz biztonságossági problémát, valamint arra, hogy az optimálisnál alacsonyabb expozíció kerülendő, mert a hatásosság dóziszfüggőnek bizonyult, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására, de egy figyelmeztetést kell felvenni a 4.4 pontba.

4.3 pont - Ellenjavallatok

A premenopauzális endokrin státusz tekintetében a CHMP felhívta a figyelmet arra, hogy noha a Femara biztonságosságára vagy hatásosságára vonatkozóan premenopauzális nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat, biztonsági okokból premenopauzális nők és perimenopauzális nők sem kezelhetők letrozollal. A letrozol gátolja az embrió és a magzat megfelelő fejlődéséhez szükséges ösztrogének szintézisében résztvevő enzimet. Ezért a letrozol potenciálisan káros hatással van az embrióra-magzatra, amit vemhes patkányokkal és nyulakkal elvégzett vizsgálatok is igazoltak. A CHMP azt állapította meg, hogy olyan jelentős biztonságossági problémák állnak fenn, amelyek miatt indokolt a premenopauzális nőkre, különösen a premenopauzális endokrin státuszú nőkre vonatkozó ellenjavallat.

A májkárosodás vonatkozásában a CHMP úgy találta, hogy a letrozol esetében nem helytálló a szigorú ellenjavallat, mivel a letrozol egy potenciálisan életmentő kezelés viszonylagosan kedvező biztonságossági profillal. Emellett a letrozol nem tekinthető szűk terápiás indexű hatóanyagnak. A CHMP ehelyett egy figyelmeztetést vett fel a 4.4 pontba arról, hogy a jelentős szervi károsodásban szenvedő betegeknél nem állnak rendelkezésre a biztonságosságra vonatkozó adatok.

A letrozol műtét előtti alkalmazásával kapcsolatban, ha a receptor státusz negatív vagy nem ismert, a CHMP sürgősszerűnek találta az ellenjavallatot, mert ez már megfelelően kifejtésre került a 4.4 pontban.

A CHMP ugyanakkor tisztázta a terhessége és szoptatásra vonatkozó ellenjavallatokat is oly módon, hogy az információk jobban láthatók legyenek, és felvette a letrozollal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység ellenjavallatot.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetés és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az CHMP felvett egy figyelmeztetést a posztmenopauzális endokrin státusszal kapcsolatban, mert perimenopauzális státuszú nők esetében a vizsgálatok az optimálisnál rosszabb hatásosságot és a

nemkívánatos események gyakoriságának és súlyosságának növekedését igazolták. Vesekárosodás esetében a CHMP felhívta a figyelmet, hogy nagyon korlátozott információk állnak rendelkezésre azon betegekkel kapcsolatban, akiknek kreatinin-clearance-e 10 ml/perc alatt van, ezért elfogadta egy óvintézkedés felvételét ezen betegeknél. Májkárosodás esetén a CHMP felhívta a figyelmet, hogy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem volt jele semmilyen biztonságossági problémának a Femara-val kapcsolatban. Bár az ellenjavallatot ezeknél a betegeknél nem tartotta indokoltnak, a CHMP felvett egy óvintézkedést az alkalmazási előírásba.

A csontra gyakorolt hatások vonatkozásában a CHMP áttekintette a vizsgálatokból származó adatokat, amelyek azt igazolták, hogy a Femara hosszú távú alkalmazása jelentősen nagyobb arányban okozott csonttrikulást és jelentősebb több esetben fordultak elő csonttörések, mint a tamoxifennel (adjuváns kezelés esetén) vagy a placebóval (kiterjesztett adjuváns kezelés esetén). Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében csonttörések és/vagy csonttrikulás szerepelt a kezeléstől függetlenül gyakrabban észleltek csonttöréseket, mint azoknál a nőknél, akiknek ilyen problémák nem szerepeltek a kórelőzményében. A CHMP ezért egy figyelmeztetéssel egészítette ki az alkalmazási előírást a Femara használatának csontra gyakorolt hatásaival kapcsolatban.

A férfiaknál előforduló emlődaganat vonatkozásában a CHMP felhívta a figyelmet, hogy a férfiaknál előforduló emlődaganat kezelésére a Femarával kapcsolatban nem végeztek klinikai vizsgálatokat vagy célzott szisztematikus értékelést. A CHMP törölte a vonatkozó részt a 4.4 és az 5.1 pontból. Ezenkívül a CHMP egy figyelmeztetéssel egészítette ki az alkalmazási előírást arra vonatkozóan, hogy az ösztrogének és/vagy a tamoxifen csökkentheti a letrozol plazmaszintjét ezzel csökkentve annak farmakológiai hatását, valamint, hogy az egyidejű alkalmazás kerülendő. Az alkalmazási előírást kiegészítették a Femara alkalmazásának korlátozására vonatkozó ajánlással is galaktóz intoleranciában, súlyos laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegeknél.

4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A CHMP több anyaggal kapcsolatban is áttekintette a lehetséges kölcsönhatásokat, így cimetidinnel és daganatellenes szerekkel, valamint megvizsgálta a CYP2A6 és a CYP3A4 enzimnek a letrozol metabolizmusában játszott szerepét. A CHMP azt állapította meg, hogy a klinikai adatbázisok áttekintése alapján a kölcsönhatások kockázata, illetve a kölcsönhatások hiányáról szóló jelentések nem voltak megfelelően értékelhetők, ezért az ezekre az áttekintésekre való hivatkozásokat törölte. Végül a CHMP egy olyan szöveggel egészítette ki az alkalmazási előírást mely szerint a Femara és a tamoxifen vagy más antiösztrogének, illetve ösztrogének egyidejű alkalmazása nem javasolt.

4.6 pont - Terhesség és szoptatás

A CHMP felhívta a figyelmet arra, hogy terhes nők részvételével nem végeztek megfelelő klinikai vizsgálatokat, valamint, hogy elszigetelt esetekben születési rendellenességekről számoltak be a Femarának kitett terhes nők esetében, míg a nem klinikai vizsgálatok szerint a letrozol az embrióra és a magzatra toxikus hatású. Az CHMP egyúttal azon a véleményen volt, hogy premenopauzális vagy perimenopauzális nőknél problémát jelent a letrozol csökkent hatásossága. A CHMP a terhesség megelőző eszközök korlátozottságára is felhívta a figyelmet, és emiatt szükségesnek látta a posztmenopauzális státusz igazolását a Femara kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt, és megállapította, hogy a Femara nem alkalmazható olyan nőknél, akinek posztmenopauzális státusza nem igazolható teljes biztonsággal.

Egyéb pontok

A többi pontra vonatkozóan a CHMP a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírásoknak megfelelő harmonizált szöveget fogadta el, kisebb módosításokkal. Külön kiemelendő a 4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások, amelynél a szöveget jelentősen lerövidítették és tömörítették. A mellékhatások táblázatát az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelvnek megfelelően építették fel, és több mellékhatást áthelyeztek a megfelelőbb szervrendszerenkénti csoportba. A kiválasztott mellékhatások leírása tekintetében a CHMP elfogadta az áttétes, adjuváns és kiterjesztett adjuváns indikációk szétválasztását. Az 5.1 pont - Farmakodinámiai tulajdonságok esetében a szöveget jelentősen lerövidítették a gyógyszer felíró orvos számára az adott indikációk

tekintetében lényeges információkra koncentrálni. Emellett a szöveget kiegészítették azzal, hogy a férfiaknál előforduló emlődaganat esetében a Femara alkalmazására vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosítására vonatkozó indokok

A jelen betérjesztési eljárás alapja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat, az előadói és a társelőadói értékelői jelentéseket, valamint a Bizottság tudományos megbeszélését figyelembe véve a CHMP azon a véleményen volt, hogy a Femara és kapcsolódó nevek előny-kockázat aránya kedvező.

Tekintettel arra, hogy:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató, a benyújtott dokumentáció és a Bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre került

a CHMP javasolja a Femara és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, melyekre vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.