

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica di riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Femara e denominazioni associate (v. Allegato I)

Femara contiene letrozolo, un inibitore dell'aromatase che inibisce la conversione di androgeni in estrogeni. Femara è stato approvato per la prima volta nell'Unione europea (UE) nel 1996 ed è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film da 2,5 mg. L'approvazione comprende una serie di indicazioni connesse al trattamento del carcinoma al seno in donne in post-menopausa con progressione della malattia. Alla luce delle divergenti decisioni nazionali adottate negli Stati membri riguardo all'autorizzazione del medicinale, Femara è stato incluso nell'elenco di prodotti per i quali si richiede un'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Pertanto è stata avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, diretta ad appianare le divergenze e armonizzare le informazioni sul prodotto in tutta l'UE.

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

1) Trattamento adiuvante di donne in post-menopausa con tumore invasivo al seno in fase iniziale positivo per il recettore dell'ormone

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha preso atto dello studio cardine sull'indicazione del trattamento adiuvante, BIG 1-98, coordinato dal gruppo collaborativo IBCSG (International Breast Cancer Study Group, il gruppo internazionale di studio sul cancro al seno) e dall'organizzazione centrale BIG (Breast International Group), che ha escluso specificamente le pazienti senza una diagnosi confermata di carcinoma invasivo al seno. Parimenti, non è stato svolto alcuno studio su pazienti con CDIS (carcinoma duttale *in situ*) o con CLIS (carcinoma lobulare *in situ*). Inoltre, il CHMP ha notato che la dicitura era conforme alla maggior parte degli RCP approvati a livello nazionale.

2) Trattamento adiuvante esteso del carcinoma mammario ormonosensibile in donne in post-menopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni

Il CHMP ha ritenuto giustificato il termine "ormonosensibile", dal momento che il letrozolo non ha alcuna efficacia nel carcinoma mammario negativo per il recettore ormonale. Il CHMP ha ritenuto del pari giustificate le informazioni concernenti la durata del trattamento con tamoxifene sulla base di studi in cui il letrozolo è stato somministrato dopo 5 anni di trattamento adiuvante con tamoxifene. Circa il termine "invasivo", non è prassi comune prescrivere inibitori dell'aromatase a pazienti senza componente invasiva. Non è stato svolto alcuno studio su CDIS o su CLIS riguardante l'uso di inibitori dell'aromatase per il trattamento adiuvante esteso dopo tamoxifene e non sussiste motivo che suggerisca un diverso meccanismo di azione nello scenario adiuvante esteso rispetto a quello adiuvante. Il CHMP ha ritenuto quindi giustificato precisare l'indicazione con "invasivo". Il CHMP ha osservato inoltre che la dicitura era conforme alla maggior parte degli RCP approvati a livello nazionale.

3) Trattamento di prima linea di donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato ormonosensibile

Il CHMP ha ritenuto consolidata questa indicazione e ha osservato che la dicitura fosse conforme alla maggior parte degli RCP approvati a livello nazionale.

4) Carcinoma mammario in fase avanzata in donne in post-menopausa naturale o artificialmente indotta, dopo recidiva o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con

antiestrogeni.

Il CHMP ha ritenuto anzitutto consolidata l'indicazione e, inoltre, che la conferma dello stato di post-menopausa naturale delle donne prima dell'inizio del trattamento sia giustificata da motivi di efficacia e di sicurezza. Stando agli studi le donne in stato di menopausa indotta potrebbero non essere in stato di post-menopausa *endocrina*, di modo che l'efficacia risulterebbe sub-ottimale con un'incidenza elevata di sintomi menopausali come vampate di calore, lo stato di peri-menopausa delle pazienti non essendo sufficiente a eliminare il circolo della sintesi degli estrogeni. Inoltre, è essenziale evitare gravidanze nel corso della terapia con letrozolo a causa del rischio di embriotossicità e fetotossicità. Infine, il CHMP ha osservato che la dicitura era perlopiù conforme agli RCP approvati a livello nazionale.

5) Trattamento neoadiuvante di donne in post-menopausa con carcinoma mammario con recettore ormonale positivo, HER-2 negativo, in cui la chemioterapia non è adatta e l'intervento chirurgico immediato non è indicato.

L'indicazione di trattamento neoadiuvante (pre-operatorio) costituiva la divergenza principale in tutti gli RCP approvati a livello nazionale: mentre è stata approvata in alcuni Stati membri nel 2001, in altri la richiesta è stata ritirata principalmente perché, da un lato, il trattamento endocrino neoadiuvante all'epoca non era un concetto convalidato e, dall'altro, i risultati dello studio cardine sull'adiuvante non erano ancora disponibili. Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili e ritenuto che il letrozolo mostri una superiorità significativa rispetto al tamoxifene nei tassi di risposta clinica e mammografica, nell'ecografia del seno e nel tasso di chirurgia conservativa della mammella (*breast-conserving surgery*, BCS). Il CHMP ha concluso quindi che i dati attuali, comprese le informazioni di follow-up a lungo termine, siano sufficienti a sostenere l'indicazione di trattamento neoadiuvante (pre-operatorio) per Femara, in particolare per rimpicciolire tumori con recettore ormonale positivo in modo di consentire la BCS o per far sì che tumori inoperabili diventino operabili. Il CHMP ha definito come popolazione destinataria le donne in stato di post-menopausa accertato e pazienti con tumori ER positivi, pazienti i cui tumori sono HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, recettore del fattore di crescita epiteliale 2) negativo e pazienti che non sono in grado di ricevere chemioterapia neoadiuvante, o che si rifiutano di riceverla, nonché pazienti per cui l'intervento chirurgico immediato non è una possibile alternativa.

In conclusione, sono state adottate per Femara le seguenti indicazioni armonizzate:

“Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

- *Trattamento adiuvante di donne in post-menopausa con tumore invasivo al seno in fase iniziale positivo per il recettore dell'ormone.*
- *Trattamento adiuvante esteso del carcinoma mammario invasivo ormonosensibile in donne in post-menopausa che abbiano ricevuto un precedente trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.*
- *Trattamento di prima linea di donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato ormonosensibile.*
- *Carcinoma mammario in fase avanzata in donne in post-menopausa naturale o artificialmente indotta, in seguito a recidiva o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni.*
- *Trattamento neoadiuvante di donne in post-menopausa con carcinoma mammario con recettore ormonale positivo, HER-2 negativo, in cui la chemioterapia non è adatta e l'intervento chirurgico immediato non è indicato.*

L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con carcinoma mammario negativo per il recettore dell'ormone.

Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione

Il CHMP ha approvato una dose giornaliera di 2,5 mg in pazienti adulte, sulla base di diversi studi dosimetrici (*dose-finding*). Riguardo all'uso nelle persone anziane, il CHMP, stando alle analisi dell'efficacia e della sicurezza condotte per tutti gli studi cardine su Femara, non ha ritenuto necessario modificare la dose. Riguardo alla durata del trattamento, il CHMP ha ritenuto che in base agli studi il trattamento con Femara debba continuare fino a quando la progressione della malattia non risulti evidente. Circa il trattamento adiuvante e adiuvante esteso, dagli studi è emerso che l'efficacia permanga sulla durata media di 5 anni di trattamento. Riguardo al trattamento neoadiuvante, studi recenti sulla durata della terapia, hanno evidenziato tassi di risposta più elevati e un maggior numero di pazienti idonee per la BCS a 4-8 mesi, con un tenue beneficio incrementale nel caso di una durata maggiore, con un minimo di 4-6 mesi. Riguardo ai bambini, il carcinoma mammario invasivo è estremamente raro in bambini e adolescenti, pur essendo stato riferito. In assenza di sperimentazioni cliniche, il CHMP ha concluso che la sicurezza e l'efficacia di Femara in questa popolazione non sia definita. Riguardo all'insufficienza renale il CHMP ha preso atto dei dati farmacocinetici disponibili, osservando come il letrozolo venga eliminato principalmente mediante il metabolismo epatico con clearance (eliminazione) renale riferita inferiore al 5%. Inoltre il CHMP ha osservato che, sebbene l'eliminazione dei metaboliti sia in genere più lenta in pazienti con insufficienza renale, dai dati disponibili risulta che ciò non crea ripercussioni sul profilo di sicurezza e non altera la farmacocinetica in pazienti con grave insufficienza renale. Il CHMP ha concluso che non è necessaria alcuna avvertenza specifica o raccomandazione di modificare la dose in pazienti con $\text{CrCl} \geq 10$ ml/min. Riguardo all'insufficienza epatica, il CHMP ha osservato che in base agli studi Femara risulta sicuro in caso di insufficienza epatica da lieve a moderata; peraltro sussiste limitata esperienza di uso nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, così come in quelli non cancerosi con cirrosi epatica e/o insufficienza epatica Child-Pugh C. Dal momento che il raddoppio dell'esposizione a letrozolo non desta preoccupazioni, in termini di sicurezza, e poiché la sotto-esposizione deve essere evitata, essendo dimostrato che l'efficacia dipende dal dosaggio, il CHMP ha concluso che non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con grave insufficienza epatica, ma che debba essere inserita un'avvertenza nella sezione 4.4.

Sezione 4.3 – Controindicazioni

Riguardo allo stato endocrino di pre-menopausa, il CHMP ha osservato che, sebbene non sia stata condotta alcuna sperimentazione clinica per verificare la sicurezza o l'efficacia di Femara in donne in pre-menopausa, sussistono motivi di sicurezza per non trattare con letrozolo donne in pre-menopausa o in peri-menopausa. Il letrozolo inibisce l'enzima coinvolto nella sintesi degli estrogeni che sono necessari per il corretto sviluppo di embrione e feto. Si prevede quindi che dal letrozolo possano derivare potenziali effetti avversi sull'embrione-feto, come confermato in studi su ratti e conigli in gravidanza. Il CHMP ha concluso che sussistono timori significativi sulla sicurezza che giustificano la controindicazione in donne in pre-menopausa, specialmente in donne in stato di pre-menopausa endocrina.

Riguardo all'insufficienza epatica, il CHMP ha ritenuto non idonea una rigida controindicazione per il letrozolo, che è un trattamento potenzialmente salva-vita con un profilo di sicurezza relativamente benigno. Inoltre il letrozolo non è considerato avere un indice terapeutico ristretto. Per contro, il CHMP ha incluso un'avvertenza nella sezione 4.4 in cui si dichiara che mancano dati di sicurezza in pazienti con significativa compromissione di organi.

Riguardo all'uso preoperatorio del letrozolo, se lo stato del recettore è negativo o sconosciuto, il CHMP ha ritenuto che non fosse necessaria una controindicazione poiché questo è già sufficientemente spiegato nella sezione 4.4.

Il CHMP ha chiarito inoltre le controindicazioni in caso di gravidanza e allattamento al seno, rendendo le informazioni più visibili e ha inserito una controindicazione per ipersensibilità nota al letrozolo o a uno qualunque degli eccipienti.

Sezione 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Il CHMP ha introdotto un'avvertenza riguardo allo stato endocrino di post-menopausa perché studi hanno mostrato efficacia sub-ottimale, oltre a maggiore frequenza e gravità di eventi avversi in donne in stato di peri-menopausa. Riguardo all'insufficienza renale, il CHMP ha osservato che sussistono informazioni molto limitate su pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min e quindi si è detto concorde su una precauzione per tali pazienti. Riguardo all'insufficienza epatica, il CHMP ha rilevato che non sono riportati segnali riguardo alla sicurezza di Femara in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Anche se non era assicurata una controindicazione in tali pazienti, il CHMP ha inserito una precauzione.

Riguardo agli effetti sulle ossa, il CHMP ha esaminato degli studi da cui emerge che l'uso a lungo termine di Femara è associato a un tasso significativamente più alto sia di osteoporosi sia di fratture ossee rispetto al tamoxifene (scenario adiuvante) o al placebo (scenario adiuvante esteso). Donne con una storia di fratture e/o osteoporosi hanno riportato tassi di fratture ossee più alti rispetto alle altre pazienti, indipendentemente dal trattamento. Il CHMP ha quindi aggiunto una dichiarazione riguardo agli effetti sulle ossa associati all'uso di Femara.

Riguardo al cancro alla mammella negli uomini il CHMP ha preso atto dell'assenza di sperimentazioni cliniche o di specifiche indagini sistematiche sull'uso di Femara in questo tipo di cancro. Il CHMP ha spostato la dichiarazione dalla sezione 4.4 alla sezione 5.1. Il CHMP inoltre ha aggiunto un'avvertenza secondo cui estrogeni e/o tamoxifene possono abbassare i livelli di letrozolo nel plasma, riducendone quindi l'azione farmacologica per cui deve essere evitata la somministrazione concomitante. È stata ugualmente aggiunta una dichiarazione contraria all'uso di Femara in pazienti con problemi di intolleranza al galattosio, grave deficienza di lattosio o cattivo assorbimento di glucosio-galattosio.

Sezione 4.5 - Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

Il CHMP ha esaminato il potenziale di interazione di una serie di sostanze tra cui cimetidina e agenti anti-tumorali nonché il ruolo svolto da CYP2A6 e CYP3A4 nel metabolismo del letrozolo. Il CHMP ha ritenuto che le revisioni dei database clinici siano poco idonee a valutare il rischio di interazioni o a valutare rapporti di mancanza di interazione e pertanto ha cancellato i riferimenti a questi esami. Infine, il CHMP ha inserito una dichiarazione che sconsiglia una somministrazione concomitante di Femara con tamoxifene, altri anti-estrogeni o estrogeni.

Sezione 4.6 – Gravidanza e allattamento

Il CHMP ha rilevato l'assenza di adeguate sperimentazioni cliniche in donne in gravidanza e che casi isolati di difetti alla nascita sono stati riportati in donne in gravidanza esposte a Femara, mentre studi non clinici hanno mostrato che letrozolo è embriotossico e fetotossico. Inoltre il CHMP ha espresso il parere che sussistono timori sulla ridotta efficacia di letrozolo in donne in pre-menopausa e peri-menopausa. Il CHMP ha osservato inoltre le limitazioni nell'uso di contraccettivi e ritenuto pertanto che lo stato di post-menopausa debba essere completamente definito prima e durante il trattamento con Femara e che il medicinale non debba essere usato in donne in cui lo stato di post-menopausa non sia completamente definito.

Altre sezioni

Per le rimanenti sezioni, il CHMP ha adottato una dicitura armonizzata in linea con gli RCP approvati a livello nazionale, sebbene siano state apportate piccole revisioni. In particolare, per la sezione 4.8 – Effetti indesiderati, la dicitura è stata notevolmente abbreviata e sintetizzata. La tabella delle reazioni avverse correlate al farmaco è stata strutturata secondo le linee guida dell'RCP e diverse reazioni avverse sono state spostate in una classe sistemica organica più appropriata. Riguardo alla descrizione di reazioni avverse selezionate, il CHMP ha convenuto di tenere separate le indicazioni metastatico, adiuvante e adiuvante esteso. Per la sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche, la dicitura è stata sostanzialmente abbreviata in modo di concentrarsi sulle informazioni pertinenti per il medico prescrivente rispetto alle indicazioni approvate. È stata aggiunta anche una dichiarazione sull'assenza di studi circa l'uso di Femara nel carcinoma alla mammella negli uomini.

Motivi per la modifica al riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

La presente procedura di deferimento si basava su di un'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo. Avendo considerato tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le relazioni di valutazione del relatore e del correlatore nonché le discussioni scientifiche in seno al Comitato, il CHMP si è detto del parere che il rapporto rischi/benefici di Femara e denominazioni associate sia favorevole.

Considerato quanto segue:

- la procedura di deferimento verteva sull'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica alle autorizzazioni all'immissione di commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono previsti nell'Allegato III per Femara e denominazioni associate (v. Allegato I).