

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara 2.5mg Tablets	2,5 mg	filmomhulde tablet	Oraal

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Femara en verwante namen (zie bijlage I)

Femara bevat letrozol, een aromataseremmer die de omzetting van androgenen in oestrogenen blokkeert. Femara werd in 1996 voor het eerst in de Europese Unie (EU) goedgekeurd en is verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten van 2,5 mg. Femara is goedgekeurd voor een aantal indicaties in verband met de behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen met progressie van de ziekte. Femara werd opgenomen in de lijst met producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPK), als gevolg van de uiteenlopende nationale beslissingen genomen door de lidstaten betreffende de registratie van bovenvermelde producten. Derhalve werd een verwijzing krachtens artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, in gang gezet om deze verschillen op te heffen en de productinformatie in de EU op die manier te harmoniseren.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

1) Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium.

Het CHMP wees op het hoofdonderzoek voor de adjuvante behandelingsindicatie, BIG 1-98, dat werd gecoördineerd door het samenwerkingsverband IBCSG (International Breast Cancer Study Group) en de moederorganisatie BIG (Breast International Group), waarbij patiënten zonder bevestigde diagnose van invasieve borstkanker specifiek werden uitgesloten. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd onder patiënten met DCIS (ductale carcinomen *in situ*) of LCIS (lobulaire carcinomen *in situ*). Het CHMP wees er ook op dat de formulering overeenkwam met die van de meeste nationaal goedgekeurde SPK's.

2) Voortgezette adjuvante behandeling van hormoonafhankelijke invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die eerder gedurende vijf jaar een standaard adjuvante therapie met tamoxifen hebben ontvangen.

Het CHMP was van oordeel dat de term "hormoonafhankelijk" gerechtvaardigd was, aangezien letrozol niet werkzaam is bij hormoonreceptornegatieve borstkanker. Het CHMP was op basis van onderzoeken waarin letrozol werd toegediend na vijf jaar adjuvante tamoxifen ook van oordeel dat informatie over de behandelingsduur voor tamoxifen gerechtvaardigd was. Wat de term "invasief" betreft: het is niet gebruikelijk om aromataseremmers voor te schrijven aan patiënten zonder invasieve component. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij DCIS of LCIS over de voortgezette adjuvante behandeling met aromataseremmers na tamoxifen en er is geen reden om aan te nemen dat er bij de voortgezette adjuvante behandeling sprake is van een ander werkingsmechanisme dan bij de adjuvante behandeling. Het CHMP was derhalve van oordeel dat het gerechtvaardigd is om de indicatie als "invasief" te kwalificeren. Het CHMP wees er ook op dat de formulering overeenkwam met die van de meeste nationaal goedgekeurde SPK's.

3) Eerstelijnsbehandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonafhankelijke gevorderde borstkanker.

Het CHMP was van oordeel dat deze indicatie algemeen aanvaard is en wees erop dat de formulering overeenstemde met die van de nationaal goedgekeurde SPK's.

4) Gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of kunstmatig geïnduceerde postmenopauzale endocriene status na relaps of ziekteprogressie, die eerder werden behandeld met anti-oestrogenen.

Het CHMP was van oordeel dat de indicatie algemeen aanvaard was en dat bevestiging van de postmenopauzale endocriene status van vrouwen vóór aanvang van de behandeling, met het oog op de werkzaamheid alsook de veiligheid, gerechtvaardigd is, aangezien uit onderzoeken is gebleken dat vrouwen met een geïnduceerde menopauzale status geen postmenopauzale endocriene status kunnen hebben. De werkzaamheid was dientengevolge suboptimaal en er deden zich vaak menopauzale symptomen voor zoals opvliegers, doordat hun perimenopauzale status onvoldoende was om de terugkoppelingslus van oestrogeensynthese te onderdrukken. Bovendien is

het van groot belang om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met letrozol vanwege het gevaar van embryotoxiciteit en foetotoxiciteit. Het CHMP wees er ook op dat de formulering grotendeels overeenkwam met die van de nationaal goedgekeurde SPK's.

5) Neo-adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve borstkanker wanneer chemotherapie niet geschikt is en een onmiddellijke operatie niet geïndiceerd is.

Uit de neo-adjuvante (preoperatieve) behandelingsindicatie bleek wel dat er sprake was van grote verschillen tussen de nationaal goedgekeurde SPK's, aangezien deze in sommige lidstaten in 2001 werd goedgekeurd terwijl de aanvraag in andere werd ingetrokken, in de eerste plaats omdat neo-adjuvante endocriene behandeling destijds geen goedgekeurd concept was en omdat de resultaten van het hoofdonderzoek nog niet beschikbaar waren. Het CHMP onderzocht alle beschikbare gegevens en was van oordeel dat letrozol duidelijk beter was dan tamoxifen wat betreft de klinische respons, de mammografische respons, de respons op ultrasone behandeling en de repons na een borstsparende operatie (BCS). Het CHMP concludeerde derhalve dat de huidige gegevens, waaronder langetermijngegevens, voldoende zijn ter ondersteuning van de neo-adjuvante (preoperatieve) behandelingsindicatie voor Femara, met als voornaamste doel hormoonreceptorpositieve tumoren te laten slinken om BCS mogelijk te maken of inoperabele tumoren operabel te maken. Het CHMP omschreef de patiëntenpopulatie als vrouwen met een vastgestelde postmenopauzale status en patiënten met ER-positieve tumoren, patiënten bij wie de tumoren HER2-negatief zijn (HER2: humane epidermale groeifactorreceptor 2), patiënten die geen neo-adjuvante chemotherapie verdragen of deze weigeren te ontvangen alsook patiënten bij wie een onmiddellijke operatie niet mogelijk is.

Tot slot werden de volgende geharmoniseerde indicaties voor Femara goedgekeurd:

“Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

- *Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium.*
- *Voortgezette adjuvante behandeling van hormoonafhankelijke-invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die eerder gedurende vijf jaar een standaard adjuvante therapie met tamoxifen hebben ontvangen.*
- *Eerstelijnsbehandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonafhankelijke gevorderde borstkanker.*
- *Gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of kunstmatig geïnduceerde postmenopauzale endocriene status na relaps of ziekteprogressie, die eerder werden behandeld met anti-oestrogenen.*
- *Neo-adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve borstkanker wanneer chemotherapie niet geschikt is en een onmiddellijke operatie niet geïndiceerd is.*

De werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met hormoonreceptornegatieve borstkanker.”

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

Het CHMP steunde de dosering van 2,5 mg per dag bij volwassenen op basis van verschillende dosisbereikstudies. Met betrekking tot het gebruik bij ouderen was het CHMP op basis van analyses van de werkzaamheid en de veiligheid die bij alle hoofdonderzoeken met Femara werden uitgevoerd, van oordeel dat er geen dosisaanpassing nodig was. Met betrekking tot de behandelingsduur was het CHMP van oordeel dat uit de onderzoeken blijkt dat de behandeling met Femara dient te worden voortgezet tot blijkt dat er sprake is van verdere progressie van de ziekte. Met betrekking tot adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling blijkt uit onderzoeken dat de werkzaamheid gedurende de mediaanduur van vijf jaar aanhield. Met betrekking tot de neo-adjuvante behandeling blijkt uit recente onderzoeken waarin de therapieduur werd onderzocht dat er sprake is van een hogere respons en dat na 4-8 maanden meer patiënten geschikt zijn voor BCS, dat daarna zeer weinig incrementeel voordeel optreedt en dat de minimumduur 4-6 maanden is. Bij kinderen en adolescenten is invasieve borstkanker zeer zeldzaam maar er is wel melding van gemaakt. Bij gebrek aan klinische proeven concludeerde het CHMP derhalve dat de veiligheid en de werkzaamheid van Femara bij deze populatie niet is vastgesteld. Met betrekking tot nieraandoeningen heeft het CHMP nota genomen van het beschikbare farmacokinetische rapport en opgemerkt dat letrozol voornamelijk wordt geklaard door het hepatische metabolisme, waarbij de gerapporteerde nierklaring minder dan 5% bedraagt. Het CHMP merkte op dat, hoewel de eliminatie van metabolieten bij patiënten met nieraandoeningen naar verwachting langzamer is, de

beschikbare gegevens erop wijzen dat dit niet van invloed was op het veiligheidsprofiel en niet leidde tot een gewijzigde farmacokinetiek bij patiënten met ernstige nieraandoeningen. Het CHMP concludeerde dat er geen specifieke waarschuwingen of aanbevelingen voor dosisaanpassingen nodig zijn voor patiënten met $\text{CrCl} \geq 10$ ml/min. Met betrekking tot hepatische aandoeningen merkte het CHMP op dat uit onderzoeken is gebleken dat Femara veilig is bij milde tot matige hepatische insufficiëntie maar dat er beperkte ervaring is opgedaan met het gebruik ervan bij patiënten met ernstige hepatische aandoeningen en niet-kankerpatiënten met levercirrose en/of leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Omdat verdubbeling van de blootstelling aan letrozol niet in verband gebracht wordt met veiligheidsrisico's en omdat te lage blootstelling moet worden vermeden aangezien de werkzaamheid dosisafhankelijk blijkt te zijn, concludeerde het CHMP dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met ernstige hepatische aandoeningen, maar dat een waarschuwing moet worden opgenomen in rubriek 4.4.

Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

Met betrekking tot de premenopauzale endocriene status wees het CHMP erop dat er veiligheidsoverwegingen zijn om premenopauzale of zelfs perimenopauzale vrouwen niet met letrozol te behandelen, hoewel er geen klinische proeven zijn uitgevoerd om de veiligheid of de werkzaamheid van Femara bij premenopauzale vrouwen te onderzoeken. Letrozol remt het enzym dat een rol speelt bij de synthese van oestrogenen, die nodig zijn voor een goede ontwikkeling van het embryo en de foetus. Letrozol brengt naar verwachting derhalve potentiële bijwerkingen voor het embryo en de foetus met zich mee, zoals door onderzoeken bij drachtige ratten en konijnen wordt bevestigd. Het CHMP concludeerde dat er significante veiligheidsrisico's bestaan die een contra-indicatie rechtvaardigen bij premenopauzale vrouwen, met name bij vrouwen met een premenopauzale endocriene status.

Met betrekking tot hepatische aandoeningen was het CHMP van oordeel dat een strikte contra-indicatie niet passend is voor letrozol, aangezien het een potentieel levensreddende behandeling is met een betrekkelijk goedaardig veiligheidsprofiel. Bovendien wordt letrozol niet geacht een smalle therapeutische index te hebben. Het CHMP heeft in plaats daarvan een waarschuwing opgenomen in rubriek 4.4, waar wordt vermeld dat veiligheidsgegevens bij patiënten met een significante orgaaninsufficiëntie ontbreken.

Met betrekking tot het preoperatieve gebruik van letrozol bij een negatieve of onbekende receptorstatus was het CHMP van oordeel dat een contra-indicatie niet nodig was, aangezien een en ander reeds voldoende wordt toegelicht in rubriek 4.4.

Het CHMP heeft ook de contra-indicaties voor zwangerschap en borstvoeding verduidelijkt door de informatie zichtbaarder te maken en heeft een contra-indicatie voor bekende overgevoeligheid voor letrozol of een van de hulpstoffen opgenomen.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het CHMP heeft een waarschuwing opgenomen in verband met de postmenopauzale endocriene status, aangezien uit onderzoeken is gebleken dat de werkzaamheid suboptimaal is en dat er meer en ernstiger bijwerkingen optreden bij vrouwen met een perimenopauzale status. Met betrekking tot nieraandoeningen heeft het CHMP opgemerkt dat er zeer beperkte informatie beschikbaar is over patiënten bij wie de creatinineklaring lager dan 10 ml/min. is, en heeft derhalve ingestemd met een waarschuwing voor deze patiënten. Met betrekking tot hepatische aandoeningen heeft het CHMP opgemerkt dat er geen signaal is afgegeven in verband met de veiligheid van Femara bij patiënten met ernstige hepatische insufficiëntie. Hoewel voor deze patiënten een contra-indicatie niet gerechtvaardigd was, heeft het CHMP een waarschuwing opgenomen.

In verband met het effect op de botten heeft het CHMP gegevens onderzocht van onderzoeken waaruit blijkt dat langdurig gebruik van Femara in verband gebracht wordt met een significant hogere incidentie van osteoporose en botbreuken ten opzichte van tamoxifen (adjuvante behandeling) of placebo (voortgezette adjuvante behandeling). Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van breuken en/of osteoporose traden meer botbreuken op dan bij vrouwen zonder een dergelijke voorgeschiedenis, ongeacht de behandeling. Het CHMP heeft derhalve een opmerking toegevoegd over het effect op de botten in verband met het gebruik van Femara.

Met betrekking tot borstkanker bij mannen wees het CHMP op het ontbreken van klinische proeven of specifiek systematisch onderzoek naar het gebruik van Femara bij borstkanker bij mannen. Het CHMP heeft de opmerking verplaatst van rubriek 4.4 naar rubriek 5.1. Het CHMP heeft ook een waarschuwing toegevoegd in verband met het feit dat oestrogenen en/of tamoxifen mogelijk een

lager plasmagehalte van letrozol tot gevolg hebben, waardoor de farmacologische werking ervan afneemt, en dat gelijktijdige toediening derhalve moet worden vermeden. Er werd ook een opmerking toegevoegd die het gebruik van Femara afraadt bij patiënten met galactose-intolerantie, ernstige lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Rubriek 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het CHMP heeft de potentiële interactie tussen een aantal stoffen, waaronder cimetidine en stoffen tegen kanker, beoordeeld alsook de rol die CYP2A6 en CYP3A4 spelen bij het metabolisme van letrozol. Het CHMP was van oordeel dat beoordelingen van klinische databanken ongeschikt zijn om het risico op interactie te beoordelen of verslagen over het ontbreken van interactie te beoordelen en heeft de verwijzingen naar deze beoordelingen derhalve verwijderd. Tot slot heeft het CHMP een opmerking opgenomen waarin wordt afgeraden Femara gelijktijdig met tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogenen toe te dienen.

Rubriek 4.6 - Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP wees op het ontbreken van adequate klinische proeven bij zwangere vrouwen en merkte op dat er geïsoleerde gevallen van geboorteafwijkingen zijn gemeld bij zwangere vrouwen die waren blootgesteld aan Femara, terwijl uit niet-klinische onderzoeken is gebleken dat letrozol embryotoxisch en foetotoxisch is. Het CHMP was ook van mening dat er een risico bestaat op verminderde werkzaamheid van letrozol bij premenopauzale of perimenopauzale vrouwen. Het CHMP wees ook op de beperkingen van anticonceptiemethoden en was derhalve van oordeel dat de postmenopauzale status vóór aanvang van en tijdens de behandeling met Femara volledig moet zijn vastgesteld en dat Femara niet mag worden gebruikt bij vrouwen bij wie de postmenopauzale status niet volledig is vastgesteld.

Overige rubrieken

Voor de resterende rubrieken heeft het CHMP een geharmoniseerde formulering goedgekeurd die in overeenstemming is met de nationaal goedgekeurde SPK's, hoewel er kleine wijzigingen zijn aangebracht. Met name voor rubriek 4.8 - Bijwerkingen, is de formulering aanzienlijk ingekort. De tabel met bijwerkingen werd samengesteld overeenkomstig de SPK-richtsnoer en verschillende bijwerkingen werden verplaatst naar een passender systeemorgaanklasse. Met betrekking tot de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen stemde het CHMP ermee in om de metastatische, adjuvante en voortgezette adjuvante indicaties van elkaar te scheiden. Voor rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen, werd de formulering aanzienlijk ingekort om de informatie die voor de goedgekeurde indicaties van belang is voor de voorschrijvende arts, te benadrukken. Er werd ook een opmerking toegevoegd over het ontbreken van onderzoeken naar het gebruik van Femara bij borstkanker bij mannen.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

De basis voor deze verwijzingsprocedure was een harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter. Nadat het CHMP de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de beoordelingsverslagen van de rapporteur en de co-rapporteur en de wetenschappelijke discussies binnen het CHMP had beoordeeld, was het CHMP van oordeel dat de baten/risicoverhouding van Femara en verwante namen gunstig is.

Overwegende dat

- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die de vergunninghouders voorstelden, zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Femara en verwante namen (zie bijlage I).