

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Femara i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

Produkt leczniczy Femara zawiera letrozol, inhibitor aromatazy, który hamuje przekształcenie androgenów do estrogenów. W Unii Europejskiej produkt Femara został po raz pierwszy zarejestrowany w 1996 r. i jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 2,5 mg. Produkt Femara jest zatwierdzony w wielu wskazaniach związanych z leczeniem raka piersi u kobiet po menopauzie z progresją choroby. Z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez poszczególne państwa członkowskie w odniesieniu do rejestracji produktu Femara, produkt ten został włączony do wykazu produktów leczniczych podlegających harmonizacji charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). W związku z tym zainicjowano procedurę arbitrażową zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami w celu usunięcia tych rozbieżności i ujednolicenia informacji o produkcie na terenie UE.

Punkt 4.1 - Wskazania do stosowania

1) Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.

CHMP zwrócił uwagę na badanie podstawowe dla wskazania w leczeniu uzupełniającym, BIG 1-98, koordynowane przez grupę współpracy IBCSG (International Breast Cancer Study Group) i organizację macierzystą BIG (Brest International Group), z którego wyłączono pacjentki, u których nie potwierdzono rozpoznania inwazyjnego raka piersi. Ponadto nie przeprowadzono badań u pacjentek z rakiem przewodowym in situ (ang. ductal carcinoma in situ, DCIS) lub rakiem zrazikowym in situ (ang. lobular carcinoma in situ, LCIS). CHMP zwrócił także uwagę, że sformułowanie jest zgodne ze sformułowaniem obecnym w większości ChPL zatwierdzonych w drodze procedur krajowych.

2) Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.

CHMP uznał, że użycie terminu „hormonozależny” jest uzasadnione, ponieważ letrozol nie ma wpływu na raka piersi nie zawierającego receptorów hormonalnych. CHMP uznał także, że informacja dotycząca czasu trwania leczenia tamoksyfenem jest uzasadniona, na podstawie badań, w których letrozol był podawany po 5 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem. W odniesieniu do terminu „inwazyjny” – przepisywanie inhibitorów aromatazy pacjentkom, u których nowotwór nie ma charakteru inwazyjnego, nie jest często stosowaną praktyką kliniczną. Nie przeprowadzono badań w DCIS i LCIS dotyczących przedłużonego leczenia uzupełniającego za pomocą inhibitorów aromatazy po stosowaniu tamoksyfenu i nie ma powodów wskazujących na odmienny mechanizm działania podczas stosowania w przedłużonym leczeniu uzupełniającym w porównaniu z leczeniem uzupełniającym. Dlatego też CHMP uznał, że użycie terminu „inwazyjny” w sformułowaniu wskazania jest uzasadnione. CHMP zwrócił także uwagę, że sformułowanie jest zgodne ze sformułowaniem obecnym w większości ChPL zatwierdzonych w drodze procedur krajowych.

3) Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.

CHMP uznał, że stosowanie w tym wskazaniu jest dobrze ustalone i zwrócił uwagę, że sformułowanie jest zgodne ze sformułowaniem obecnym w ChPL zatwierdzonych w drodze procedur krajowych.

4) Zaawansowany rak piersi u kobiet w hormonalnym stanie pomenopauzalnym występującym fizjologicznie lub wywołanym sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które były wcześniej leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym.

CHMP uznał, że to wskazanie do stosowania jest dobrze ustalone i że konieczność potwierdzenia hormonalnego stanu pomenopauzalnego przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadniona z przyczyn skuteczności i bezpieczeństwa, ponieważ w badaniach wykazano, że kobiety ze sztucznie wywołaną menopauzą nie zawsze są w hormonalnym stanie pomenopauzalnym. W wyniku tego uzyskano suboptymalną skuteczność leczenia i wysoką częstość występowania objawów menopauzy, takich jak uderzenia gorąca, ponieważ stan okołomenopauzalny był niedostateczny, aby zahamować syntezę estrogenów w mechanizmie sprzężenia zwrotnego. Ponadto podczas leczenia letrozolem konieczne jest unikanie ciąży z uwagi na ryzyko toksycznego wpływu na zarodek i płód. CHMP zwrócił także uwagę, że sformułowanie jest w dużej mierze zgodne z ChPL zatwierdzonymi w drodze procedur krajowych.

5) Wstępne leczenie uzupełniające raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, niezawierającego receptorów HER-2, u kobiet po menopauzie, u których stosowanie chemioterapii jest niewłaściwe, a natychmiastowy zabieg chirurgiczny jest niewskazany.

Wskazanie do stosowania we wstępnym leczeniu uzupełniającym (przed zabiegiem chirurgicznym) odzwierciedla najwięcej rozbieżności w ChPL zatwierdzonych w drodze procedur krajowych, ponieważ w niektórych państwach członkowskich zostało ono zatwierdzone w 2001 r., ale w innych państwach wniosek został wycofany, głównie z uwagi na fakt, że w tamtym czasie wstępne hormonalne leczenie uzupełniające nie było zatwierdzonym sposobem postępowania, a wyniki badania podstawowego nie były jeszcze dostępne. CHMP rozpatrzył wszystkie dostępne dane i uznał, że wykazano istotną wyższość letrozolu nad tamoksyfenem pod względem odsetka odpowiedzi klinicznej, odsetka odpowiedzi mammograficznej, odsetka odpowiedzi ultrasonograficznej oraz odsetka oszczędzających zabiegów chirurgicznych z zachowaniem piersi. CHMP uznał więc, że obecnie dostępne dane, w tym informacje pochodzące z długotrwałych obserwacji, są wystarczające, aby poprzeć wskazanie do stosowania produktu Femara we wstępnym leczeniu uzupełniającym (przed zabiegiem chirurgicznym), w szczególności w celu zmniejszenia rozmiaru guza z obecnością receptorów hormonalnych, aby umożliwić przeprowadzenie oszczędzającego zabiegu chirurgicznego z zachowaniem piersi, lub aby zmienić guz nieoperacyjny w guz kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego. CHMP określił docelową populację pacjentek jako kobiety w ustalonym stanie pomenopauzalnym, pacjentki z guzami z obecnością receptorów hormonalnych, pacjentki z guzami bez obecności receptorów HER-2 (receptory ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2), pacjentki, które nie mogą, nie tolerują lub nie wyrażają zgody na wstępną uzupełniającą chemioterapię przed zabiegiem chirurgicznym, oraz pacjentki, u których nie można przeprowadzić natychmiastowego zabiegu chirurgicznego.

Podsumowując, uzgodniono następujące ujednolicone wskazania do stosowania produktu Femara:

„Punkt 4.1 - Wskazania do stosowania

- *Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.*
- *Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie po uprzednim standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.*
- *Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.*
- *Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w hormonalnym stanie pomenopauzalnym występującym fizjologicznie lub wywołanym sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które były wcześniej leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym.*
- *Wstępne leczenie uzupełniające raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych,*

niezawierającego receptorów HER-2, u kobiet po menopauzie, u których zastosowanie chemioterapii jest niewłaściwe, a natychmiastowy zabieg chirurgiczny jest niewskazany.

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez obecności receptorów hormonalnych.”.

Punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania

CHMP zatwierdził dawkę dobową 2,5 mg u osób dorosłych na podstawie wyników kilku badań nad ustaleniem dawki leku. W odniesieniu do stosowania u osób w podeszłym wieku, na podstawie analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej dla wszystkich podstawowych badań produktu Femara, CHMP uznał, że nie ma potrzeby dostosowania dawki. W odniesieniu do czasu trwania leczenia CHMP uznał, że w badaniach wykazano, że leczenie produktem Femara należy kontynuować do momentu wystąpienia wyraźnej progresji procesu nowotworowego. W odniesieniu do leczenia uzupełniającego i przedłużonego leczenia uzupełniającego w badaniach wykazano, że skuteczność utrzymywała się przez okres średnio 5 lat prowadzenia leczenia. W odniesieniu do wstępnego leczenia uzupełniającego w ostatnio przeprowadzonych badaniach dotyczących czasu trwania leczenia wykazano większy odsetek odpowiedzi na leczenie i większą liczbę pacjentek kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego z zachowaniem piersi po 4-8 miesiącach z bardzo małą korzyścią przy stosowaniu dłuższym, oraz że minimalny czas trwania leczenia wynosi 4-6 miesięcy. W odniesieniu do dzieci i młodzieży – inwazyjny rak piersi w tej populacji występuje bardzo rzadko, ale zgłaszano takie przypadki. Wobec braku badań klinicznych CHMP stwierdził, że nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Femara w tej populacji. W odniesieniu do niewydolności nerek CHMP zwrócił uwagę na dostępny raport farmakokinetyczny i zaobserwował, że letrozol jest eliminowany głównie drogą metabolizmu w wątrobie, przy klirensie nerkowym poniżej 5%. CHMP zwrócił uwagę, że pomimo wolniejszego tempa eliminacji metabolitów u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek dostępne dane wskazują, że nie ma to wpływu na profil bezpieczeństwa i zmianę właściwości farmakokinetycznych u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek. CHMP uznał, że nie ma potrzeby wprowadzania specjalnych ostrzeżeń ani dostosowania dawki u pacjentek z klirensiem kreatyniny ≥ 10 ml/min. W odniesieniu do zaburzeń czynności wątroby CHMP zwrócił uwagę, że w badaniach potwierdzono bezpieczeństwo stosowania produktu Femara u osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ale doświadczenia dotyczące stosowania u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby, pacjentek bez nowotworu złośliwego z marskością wątroby i/lub z niewydolnością wątroby stopnia C wg klasyfikacji Childa-Pugha są ograniczone. Ponieważ podwojenie ekspozycji na letrozol nie wiąże się z zastrzeżeniami dotyczącymi bezpieczeństwa i z uwagi na konieczność unikania niedostatecznej ekspozycji ze względu na potwierdzoną zależność skuteczności leczenia od dawki, CHMP uznał, że nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ale że należy zamieścić ostrzeżenie w punkcie 4.4.

Punkt 4.3 - Przeciwwskazania

W odniesieniu do hormonalnego stanu przedmenopauzalnego CHMP zwrócił uwagę, że chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność produktu Femara u kobiet przed menopauzą, istnieją powody związane z bezpieczeństwem, aby nie stosować letrozolu u kobiet przez menopauzę lub nawet w okresie okołomenopauzalnym. Letrozol hamuje enzym biorący udział w syntezie estrogenów, które są potrzebne do właściwego rozwoju zarodka i płodu. Przewiduje się więc, że letrozol może wywierać niepożądany wpływ na zarodek i płód, co zostało potwierdzone w badaniach na ciężarnych szczurach i królikach. CHMP uznał, że istnieją poważne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa nakazujące przeciwwskazanie stosowania produktu u kobiet w okresie przed menopauzą, zwłaszcza u kobiet w hormonalnym stanie przedmenopauzalnym.

W odniesieniu do zaburzeń czynności wątroby CHMP uznał, że wprowadzenie bezwzględного przeciwwskazania w przypadku letrozolu, który jest lekiem potencjalnie ratującym życie o stosunkowo łagodnym profilu bezpieczeństwa, jest niewłaściwe. Ponadto nie uważa się, że letrozol ma wąski indeks terapeutyczny. Zamiast przeciwwskazania CHMP zamieścił ostrzeżenie w punkcie 4.4 informujące o braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u osób z istotną niewydolnością narządu.

W odniesieniu do stosowania letrozolu przed zabiegiem chirurgicznym w przypadku nieobecności receptorów hormonalnych lub w stanie nieokreślonym, CHMP uznał, że wprowadzenie przeciwwskazania nie jest konieczne z powodu wystarczających wyjaśnień zamieszczonych w punkcie 4.4.

CHMP objaśnił także przeciwwskazanie do stosowania w czasie ciąży i okresie karmienia piersią w celu lepszego uwidocznienia tej informacji i zamieścił przeciwwskazanie do stosowania w przypadku znanej nadwrażliwości na letrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania

CHMP wprowadził ostrzeżenie dotyczące hormonalnego stanu pomenopauzalnego, ponieważ w badaniach wykazano suboptymalną skuteczność i zwiększoną częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. W odniesieniu do zaburzeń czynności nerek CHMP zwrócił uwagę, że dostępnych jest bardzo mało danych dotyczących osób z kliresem kreatyniny poniżej 10 ml/min i dlatego ustalił wprowadzenie środka ostrożności dla tej grupy chorych. W odniesieniu do zaburzeń czynności wątroby CHMP zwrócił uwagę, że nie zgłoszono sygnałów dotyczących bezpieczeństwa podczas stosowania produktu Femara u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ nie wprowadzono przeciwwskazania do stosowania u tych pacjentek, CHMP zamieścił środek ostrożności.

W odniesieniu do wpływu na kości CHMP dokonał oceny danych z badań, które wskazują, że długoterminowe stosowanie produktu Femara ma związek z istotnym zwiększeniem częstości występowania osteoporozy i istotnie wyższym odsetkiem złamań kości w porównaniu z tamoksyfenem (w przypadku leczenia uzupełniającego) i placebo (w przypadku przedłużonego leczenia uzupełniającego). U kobiet, u których w przeszłości występowały złamania i/lub osteoporoza, złamania kości były częstsze niż u kobiet nieobciążonych, niezależnie od leczenia. Dlatego CHMP dodał twierdzenie dotyczące wpływu na kości związanego ze stosowaniem produktu Femara.

W odniesieniu do raka piersi u mężczyzn CHMP zwrócił uwagę na brak badań klinicznych lub specjalnych systematycznych badań dotyczących stosowania produktu Femara w raku piersi u mężczyzn. CHMP przeniósł twierdzenie z punktu 4.4 do punktu 5.1. CHMP dodał także ostrzeżenie, że estrogeny i/lub tamoksyfen mogą zmniejszyć stężenie letrozolu w osoczu i w ten sposób zmniejszać jego działanie farmakologiczne, zatem należy unikać jednoczesnego podawania tych leków. Dodano również twierdzenie zalecające, aby nie stosować produktu Femara u pacjentek z nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem laktazy i zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

Punkt 4.5 - Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

CHMP przeanalizował możliwość interakcji z wieloma substancjami, w tym z cymetydyną i lekami przeciwnowotworowymi, oraz znaczenie układów enzymatycznych CYP2A6 i CYP3A4 w metabolizmie letrozolu. CHMP stwierdził, że przeglądy klinicznych baz danych są niedostosowane do oceny ryzyka interakcji lub oceny zgłoszeń o braku interakcji, i w związku z tym usunął odniesienia do tych przeglądów. Ostatecznie CHMP wprowadził twierdzenie zalecające, aby nie stosować produktu Femara z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi i estrogenami.

Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

CHMP zwrócił uwagę na brak odpowiednich badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży i zgłoszenia pojedynczych przypadków wad wrodzonych u dzieci kobiet eksponowanych w czasie ciąży na produkt Femara, podczas gdy w badaniach nieklinicznych wykazano, że letrozol ma działanie toksyczne na płód i zarodek. CHMP uznał także, że istnieje obawa, że skuteczność letrozolu u kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym jest mniejsza. CHMP zwrócił także uwagę na ograniczenia środków zapobiegania ciąży i dlatego uznał, że przed rozpoczęciem leczenia produktem Femara i w czasie jego trwania należy w pełni potwierdzić stan pomenopauzalny oraz że nie należy stosować produktu Femara u kobiet z nie do końca ustalonym stanem pomenopauzalnym.

Inne punkty

W odniesieniu do pozostałych punktów CHMP, po wprowadzeniu pomniejszych poprawek, zaakceptował ujednolicone sformułowania zgodne z ChPL zatwierdzonymi w drodze procedur krajowych. W szczególności treść punktu 4.8 – Działania niepożądane – została istotnie skrócona i zwarta. Tabelę zdarzeń niepożądanych dostosowano do wytycznych dotyczących ChPL i wiele działań niepożądanych przeniesiono do bardziej odpowiednich grup klasyfikacji narządów i układów. W odniesieniu do opisu wybranych działań niepożądanych CHMP zatwierdził oddzielenie wskazań w raku przerzutowym, leczeniu uzupełniającym i przedłużonym leczeniu uzupełniającym. Treść punktu 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne – została istotnie skrócona, aby skupić się na danych mających znaczenie dla lekarza przepisującego lek w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania. Dodano także twierdzenie o braku badań dotyczących stosowania produktu Femara w raku piersi u mężczyzn.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Podstawą tej procedury arbitrażowej było ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta. Po rozpatrzeniu danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, sprawozdań oceniających przedstawionych przez sprawozdawcę i współsprawozdawcę i po dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Femara i nazwy produktów związanych jest korzystny.

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- na podstawie przedstawionej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu dokonano oceny charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne,

CHMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Femara i nazwy produktów związanych (zob. Aneks I), dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III.