

## **Anexo II**

***Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos***

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Femara e nomes associados (ver Anexo I)***

O Femara contém letrozol, um inibidor da aromatase que inibe a conversão dos androgénios em estrogénios. O Femara foi aprovado pela primeira vez na União Europeia (UE) em 1996 e existe disponível sob a forma de um comprimido revestido por película de 2,5 mg. O Femara está aprovado para uma série de indicações relacionadas com o tratamento do cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas com progressão da doença. O Femara foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento. Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências e, deste modo, harmonizar a informação do medicamento (IM) na UE.

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

*1) Terapêutica adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo positivo para recetores hormonais, em fase inicial.*

O CHMP registou o estudo fundamental realizado para a indicação do tratamento adjuvante, BIG 1-98, coordenado pelo grupo de colaboração IBCSG (International Breast Cancer Study Group – Grupo de Estudo Internacional para o Cancro da Mama) e pela organização original BIG (Breast International Group – Grupo Internacional da Mama), que excluiu especificamente as doentes sem diagnóstico confirmado de cancro da mama invasivo. Além disso, não foram realizados estudos sobre as doentes com DCIS (carcinoma ductal in situ) ou LCIS (carcinoma lobular in situ). O CHMP registou também que a redação era consistente com a redação existente na maioria dos RCM aprovados a nível nacional.

*2) Terapêutica adjuvante alargada do cancro da mama invasivo hormono-dependente, em mulheres pós-menopáusicas previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos.*

O CHMP considerou o termo “hormono-dependente” como sendo justificado, na medida em que o letrozol não tem qualquer eficácia no cancro da mama negativo para recetores hormonais. O CHMP considerou também que as informações relativas à duração do tratamento com o tamoxifeno se justificam, com base nos estudos nos quais o letrozol foi administrado após 5 anos de tamoxifeno adjuvante. Relativamente a “invasivo”, não é prática comum prescrever inibidores da aromatase a doentes sem qualquer componente invasivo. Não foram realizados estudos no DCIS ou LCIS relativamente à utilização de inibidores da aromatase adjuvantes alargados após o tamoxifeno e não existe qualquer motivo para sugerir um mecanismo de ação diferente no cenário adjuvante alargado em comparação com o cenário adjuvante. Por conseguinte, o CHMP considerou justificado qualificar a indicação com “invasivo”. O CHMP registou também que a redação era consistente com a redação existente na maioria dos RCM aprovados a nível nacional.

*3) Tratamento de primeira linha do cancro da mama hormono-dependente avançado, em mulheres pós-menopáusicas.*

O CHMP considerou esta indicação como estando bem estabelecida e registou que a redação era consistente com a redação existente nos RCM aprovados a nível nacional.

*4) Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres em estado endócrino pós-menopáusico, natural ou artificialmente induzido, com recidiva ou progressão da doença após tratamento com antiestrogénios.*

O CHMP considerou que a indicação estava bem estabelecida e que a confirmação do estado endócrino pós-menopáusico das mulheres antes do início do tratamento se justificava por motivos tanto de eficácia como de segurança, dado que alguns estudos realizados tinham demonstrado que as mulheres com estado menopáusico induzido poderão não ter um estado endócrino pós-menopáusico. Em resultado disto, a eficácia foi subótima e ocorreram taxas elevadas de sintomas menopáusicos, como afrontamentos, na medida em que o seu estado perimenopáusico era insuficiente para suprimir o circuito de retorno da síntese de estrogénios. Além disso, é essencial evitar a gravidez durante a terapêutica com o letrozol devido ao risco de embriotoxicidade e fetotoxicidade. O CHMP registou também que a redação era amplamente consistente com os RCM aprovados a nível nacional.

*5) Tratamento neoadjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais e negativo para HER-2, no qual a quimioterapia não é adequada e a cirurgia imediata não está indicada.*

A indicação do tratamento neoadjuvante (pré-operatório) representou o desvio maior nos diversos RCM aprovados a nível nacional, na medida em que foi aprovada em alguns Estados-Membros em 2001 mas o pedido foi retirado noutros, essencialmente porque o tratamento endócrino neoadjuvante não era um conceito validado na altura e porque os resultados do estudo adjuvante fundamental ainda não se encontravam disponíveis. O CHMP reviu todos os dados disponíveis e considerou que o letrozol mostrara uma superioridade significativa relativamente ao tamoxifeno a nível da taxa de resposta clínica, taxa de resposta mamográfica, taxa de resposta ecográfica mamária e taxa de cirurgia conservadora da mama (CCM). Por conseguinte, o CHMP concluiu que os dados atuais, incluindo as informações de seguimento a longo prazo, são suficientes para suportar a indicação do tratamento neoadjuvante (pré-operatório) para o Femara, sobretudo com o propósito de diminuir o tamanho dos tumores positivos para recetores hormonais para permitir a CCM ou permitir que tumores inoperáveis se tornem operáveis. O CHMP definiu a população de pacientes-alvo como mulheres com estado pós-menopáusico estabelecido e doentes com tumores positivos para ER, cujos tumores são negativos para HER-2 (recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) e doentes que não são capazes de tolerar ou que recusam tomar quimioterapia neoadjuvante ou ainda doentes para as quais a cirurgia imediata não constitui uma opção.

Em conclusão, foram adotadas para o Femara as seguintes indicações harmonizadas:

#### **“Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

- Terapêutica adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo positivo para recetores hormonais, em fase inicial.
- Terapêutica adjuvante alargada do cancro da mama invasivo hormono-dependente, em mulheres pós-menopáusicas previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos.
- Tratamento de primeira linha do cancro da mama hormono-dependente avançado, em mulheres pós-menopáusicas.
- Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres em estado endócrino pós-menopáusico, natural ou artificialmente induzido, com recidiva ou progressão da doença após tratamento com antiestrogénios.
- Tratamento neoadjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais e negativo para HER-2, no qual a quimioterapia não é adequada e a cirurgia imediata não está indicada.

*A eficácia não foi demonstrada em doentes com cancro da mama negativo para recetores hormonais.*

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

O CHMP aprovou a dose diária de 2,5 mg em mulheres adultas, com base em diversos estudos de determinação da dose. Relativamente à utilização em mulheres idosas, com base em análises da eficácia e segurança realizadas para todos os estudos fundamentais com o Femara, o CHMP não considerou necessário um ajuste de dose. Quanto à duração do tratamento, o CHMP considerou que os estudos mostram que o tratamento com o Femara deve ser continuado até se tornar clara uma progressão adicional da doença. Relativamente ao tratamento adjuvante e adjuvante alargado, alguns estudos realizados mostram que a eficácia foi sustentada ao longo da duração mediana de 5 anos de tratamento. Quanto ao tratamento neoadjuvante, estudos recentes que analisaram a duração da terapêutica mostram taxas de resposta mais altas e mais doentes a tornarem-se adequadas para a realização de CCM aos 4-8 meses, com muito pouco benefício acrescido para lá desse prazo e que a duração mínima é de 4-6 meses. Relativamente às crianças, o cancro da mama invasivo é extremamente raro nas crianças e adolescentes, mas têm sido notificados alguns casos. Na ausência de ensaios clínicos, o CHMP concluiu, por conseguinte, que a segurança e a eficácia do Femara nesta população não estão estabelecidas. Quanto ao compromisso renal, o CHMP teve em conta o relatório de farmacocinética disponível e observou que o letrozol é essencialmente depurado pelo metabolismo hepático, com depuração renal notificada como sendo inferior a 5%. O CHMP registou que, ainda que se preveja que a eliminação dos metabolitos seja mais lenta nas doentes com compromisso renal, os dados disponíveis mostram que isto não afetou o perfil de segurança e não alterou a farmacocinética nas doentes com compromisso renal grave. O CHMP concluiu não serem necessárias advertências específicas nem recomendações de ajustes de dose para as doentes com  $\text{CrCl} \geq 10$  ml/min. Relativamente ao compromisso hepático, o CHMP registou que alguns estudos realizados mostraram que o Femara é seguro na insuficiência hepática ligeira a moderada, mas que é limitada a experiência de utilização nas doentes com função hepática gravemente afetada, doentes não-oncológicas com cirrose hepática e/ou insuficiência hepática de grau C na escala de Child-Pugh. Porque a duplicação da exposição ao letrozol não está ligada a preocupações de segurança e porque a subexposição deve ser evitada dado que se demonstrou que a eficácia depende da dose, o CHMP concluiu não ser necessário qualquer ajuste de dose nas doentes com compromisso hepático grave, mas que deveria ser inserida uma advertência na secção 4.4.

#### **Secção 4.3 – Contraindicações**

Relativamente ao estado endócrino pré-menopáusico, o CHMP considerou que, apesar de não terem sido realizados ensaios clínicos que testassem a segurança ou eficácia do Femara nas mulheres pré-menopáusicas, existem motivos de segurança para não tratar mulheres pré-menopáusicas ou até perimenopáusicas com o letrozol. O letrozol inibe a enzima envolvida na síntese dos estrogénios, os quais são necessários para um desenvolvimento embrionário e fetal adequado. Como tal, prevê-se que o letrozol tenha potencial para efeitos adversos no embrião-feto, tal como confirmado por estudos realizados em ratos e coelhos gestantes. O CHMP concluiu que existem preocupações de segurança significativas que justificam uma contra-indicação em mulheres pré-menopáusicas, mais especificamente em mulheres com estado endócrino pré-menopáusico.

Relativamente ao compromisso hepático, o CHMP considerou que uma contra-indicação estrita não é adequada para o letrozol, que é um tratamento potencialmente salvador de vidas com um perfil de segurança relativamente benigno. Além disso, o letrozol não é considerado como tendo um índice terapêutico estreito. Em vez disso, o CHMP incluiu uma advertência na Secção 4.4 declarando que faltam dados de segurança relativos a doentes com compromisso significativo dos órgãos.

Quanto à utilização pré-operatória do letrozol, se o estado relativamente aos recetores for negativo ou desconhecido, o CHMP considerou ser desnecessária uma contra-indicação, dado que isto já foi suficientemente explicado na Secção 4.4.

O CHMP esclareceu também as contra-indicações relativas à gravidez e ao aleitamento, tornando as informações mais visíveis, e incluiu uma contra-indicação para a hipersensibilidade conhecida ao letrozol ou qualquer um dos excipientes.

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

O CHMP introduziu uma advertência relacionada com o estado endócrino pós-menopáusicos, dado que alguns estudos realizados demonstraram uma eficácia subótima e um aumento da frequência e gravidade dos acontecimentos adversos em mulheres com estado perimenopáusicos. Relativamente ao compromisso renal, o CHMP constatou que são muito limitadas as informações acerca das doentes com uma depuração da creatinina inferior a 10 ml/min e, por conseguinte, concordou com uma precaução para estas doentes. Quanto ao compromisso hepático, o CHMP verificou que não surgiu qualquer sinal quanto à segurança do Femara em doentes com compromisso grave da função hepática. Apesar de não se justificar uma contra-indicação nestas doentes, o CHMP inseriu uma precaução.

Relativamente aos efeitos no osso, o CHMP reviu dados de estudos que mostram que a utilização a longo prazo do Femara está associada a uma taxa significativamente mais elevada de osteoporose e a uma taxa significativamente mais elevada de fraturas ósseas do que o tamoxifeno (cenário adjuvante) ou placebo (cenário adjuvante alargado). As mulheres com história de fraturas e/ou osteoporose apresentaram taxas mais elevadas de fraturas ósseas do que as mulheres sem esse tipo de história, independentemente do tratamento. Por conseguinte, o CHMP adicionou uma declaração relativa aos efeitos ósseos associados à utilização do Femara.

Relativamente ao cancro da mama masculino, o CHMP registou a ausência de ensaios clínicos ou investigação específica sistemática relativa à utilização do Femara no cancro da mama masculino. O CHMP transferiu a declaração da Secção 4.4 para a Secção 5.1. O CHMP adicionou também uma advertência de que os estrogénios e/ou tamoxifeno podem reduzir os níveis plasmáticos do letrozol e, como tal, reduzir a sua ação farmacológica, e que a administração concomitante deve, por conseguinte, ser evitada. Foi também acrescentada uma declaração recomendando a não utilização do Femara em doentes com problemas de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou malabsorção da glucose-galactose.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O CHMP reviu o potencial de interação de uma série de substâncias, incluindo cimetidina e agentes anticancerígenos, bem como o papel desempenhado pela CYP2A6 e pela CYP3A4 no metabolismo do letrozol. O CHMP considerou que as revisões das bases de dados clínicas são pouco adequadas para avaliar o risco de interações ou para avaliar notificações de inexistência de interação e, por conseguinte, removeu as referências a estas revisões. Por último, o CHMP inseriu uma declaração contra a administração concomitante do Femara com o tamoxifeno, outros antiestrogénios ou estrogénios.

#### **Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento**

O CHMP constatou a ausência de ensaios clínicos adequados em mulheres grávidas e que foram notificados casos isolados de defeitos à nascença em mulheres grávidas expostas ao Femara, enquanto estudos não-clínicos demonstraram que o letrozol é embriotóxico e fetotóxico. O CHMP considerou também que existe uma preocupação relativa à eficácia reduzida do letrozol em mulheres pré-menopáusicas ou perimenopáusicas. O CHMP registou ainda as limitações das ferramentas de prevenção da gravidez e, por conseguinte, considerou que o estado pós-