

Anexa II

***Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului, prezentate de
Agenția Europeană pentru Medicamente***

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Femara și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Femara conține letrozol, un inhibitor de aromatază care inhibă conversia androgenilor în estrogeni. Femara a fost aprobat pentru prima dată în Uniunea Europeană (UE) în 1996 și este disponibil sub formă de comprimate filmate de 2,5 mg. Femara este aprobat pentru un număr de indicații referitoare la tratamentul cancerului de sân la femeile în postmenopauză cu evoluție a bolii. Femara a fost inclus în lista produselor pentru armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) din cauza deciziilor naționale divergente, luate de statele membre referitor la autorizarea produsului menționat anterior. Prin urmare, a fost înaintată o sesizare în temeiul articolului 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/EC, astfel cum a fost modificată, pentru soluționarea divergențelor și pentru a se armoniza, astfel, informațiile referitoare la produs (IP) în întreaga UE.

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

1) Tratament adjuvant la femeile în postmenopauză cu cancer de sân invaziv precoce/incipient cu receptor hormonal pozitiv.

CHMP a remarcat că studiul fundamental pentru indicația de tratament adjuvant, BIG 1-98, coordonat de grupul de colaborare IBCSG (Grupul de Sudiu Internațional al Cancerului de Sân) și organizația de bază BIG (Grupul Internațional al Sânelui), a exclus în mod specific pacienții la care nu a fost confirmat diagnosticul de cancer de sân invaziv. În plus, nu a fost realizat niciun studiu pe pacienții DCIS (carcinom ductal *in situ*) sau LCIS (carcinom lobular *in situ*). CHMP a remarcat, de asemenea, că formularea a fost în concordanță cu formulările RCP-urilor aprobate în multe țări.

2) Tratament adjuvant extins al cancerului de sân invaziv hormono-dependent la femeile în postmenopauză, care au primit anterior terapia adjuvantă standard cu tamoxifen pe o perioadă de 5 ani.

CHMP a considerat termenul „*hormono-dependent*” ca fiind justificat deoarece letrozolul nu are nicio eficacitate în cancerul de sân cu receptor hormonal negativ. De asemenea, CHMP a considerat, informația despre durata tratamentului cu tamoxifen ca fiind justificată, pe baza studiilor în care letrozolul a fost administrat după 5 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen. Referitor la „*invaziv*”, nu este o practică obișnuită să se prescrie inhibitori de aromatază la pacienții fără componentă invazivă. Nu s-a realizat niciun studiu pe DCIS sau LCIS la utilizarea adjuvantului extins de inhibitori de aromatază după tamoxifen și nu există niciun motiv să fie sugerat un mecanism de acțiune diferit în funcționarea adjuvantului extins comparativ cu funcționarea adjuvantului. Prin urmare, CHMP a considerat acest lucru justificat pentru a califica indicația cu „*invaziv*”. CHMP a remarcat, de asemenea, că formularea fost în concordanță cu formulările RCP-urilor aprobate în multe țări.

3) Tratament principal de prima linie la femeile în postmenopauză cu cancer de sân avansat, hormono-dependent.

CHMP a considerat această indicație ca fiind bine întemeiată și a remarcat că formularea a fost în concordanță cu formulările RCP aprobate în multe țări.

4) Cancer de sân avansat, după recidiva sau progresia bolii, la femeile cu stadiul endocrin de postmenopauză naturală sau indusă artificial, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.

CHMP a considerat indicația ca fiind bine întemeiată, iar confirmarea stadiului endocrin de postmenopauză a femeilor înainte de inițierea tratamentului este justificată atât din motive de eficacitate, cât și de siguranță, deoarece studiile au arătat că femeile cu stadiu de menopauză indusă nu pot fi în stadiul endocrin de postmenopauză. Ca rezultat, eficacitatea a fost sub nivelul optim, iar nivelurile mari ale simptomelor de menopauză, cum ar fi bufeurile, au apărut deoarece stadiul lor perimenopauzal a fost insuficient pentru a suprima bucla de răspuns a sintezei de estrogen. În plus, este esențial să se evite sarcina în timpul terapiei cu letrozol din cauza riscului de embriotoxicitate și fetotoxicitate. De asemenea, CHMP a remarcat că formularea a fost în concordanță cu formulările RCP-urilor aprobate în multe țări.

5) Tratamentul neo-adjuvant al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân HER-2 negativ, cu receptor hormonal pozitiv, pentru care chimioterapia nu este potrivită, iar operația chirurgicală imediată nu este indicată.

Indicația tratamentului neo-adjuvant (pre-operativ) a reprezentat abaterea majoră pentru toate RCP-urile aprobate în multe țări, deoarece a fost aprobată în unele state membre în 2001, dar folosirea lui a fost oprită în altele, în principal din cauză că tratamentul endocrin neo-adjuvant nu a fost un concept validat la timp și pentru că rezultatele studiului adjuvant fundamental nu erau încă disponibile. CHMP a revizuit toate datele disponibile și a considerat că letrozolul a prezentat o superioritate importantă față de tamoxifen în ceea ce privește procentul de răspuns clinic, procentul de răspuns mamografic, procentul de răspuns la ecografia mamară și procentul de răspuns la operația chirurgicală de conservare a sânului (BCS). Prin urmare, CHMP a concluzionat că datele actuale, inclusiv informațiile obținute în urma monitorizării pe termen lung, sunt suficiente pentru a sprijini indicarea tratamentului neo-adjuvant (pre-operator) pentru Femara, în special cu scopul de a micșora dimensiunea tumorilor cu receptor de hormon pozitiv pentru a permite BCS sau pentru a permite tumorilor inoperabile să devină operabile. CHMP a definit populația de pacienți țintă ca fiind femei cu stadiul de postmenopauză stabilit și pacienți cu tumori ER-pozitive, pacienți ale căror tumori sunt HER-2 (Receptor Factor Uman de Creștere Epidermică 2) negativ, și pacienți care nu pot tolera sau care refuză să urmeze chimioterapia neo-adjuvantă, precum și pacienți a căror operație chirurgicală imediată nu este o opțiune.

În concluzie, au fost adoptate următoarele indicații armonizate pentru Femara:

„Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

- *Tratament adjuvant la femeile în postmenopauză cu cancer de sân invaziv stadiu incipient cu receptor hormonal pozitiv.*
- *Tratament adjuvant extins al cancerului de sân invaziv hormon-dependent la femeile în postmenopauză, care au primit anterior terapia adjuvantă standard cu tamoxifen pe o perioadă de 5 ani.*
- *Tratament de prima linie la femeile în postmenopauză cu cancer de sân avansat, hormono-dependent.*
- *Cancer de sân avansat, după recidivă sau progresia bolii, la femeile cu stadiu endocrin de postmenopauză naturală sau indusă artificial, care au fost tratate anterior cu anti-estrogeni.*
- *Tratamentul neo-adjuvant al femeilor în postmenopauză cu cancer de sân HER-2 negativ, cu receptor hormonal pozitiv, pentru care chimioterapia nu este potrivită, iar operația chirurgicală imediată nu este indicată.*

Eficacitatea nu a fost demonstrată la pacienții cu cancer de sân cu receptor hormonal negativ.”

Secțiunea 4.2 – Posologie și metodă de administrare

CHMP a aprobat doza zilnică de 2,5 mg la adulți pe baza câtorva studii referitoare la stabilirea dozei. Referitor la utilizarea la persoane în vârstă, pe baza analizelor de eficacitate și siguranță realizate pentru toate studiile fundamentale cu Femara, CHMP a considerat că nu este necesară ajustarea dozei. Referitor la durata tratamentului, CHMP a considerat că studiile au arătat că tratamentul cu Femara ar trebui să fie continuat până când o evoluție suplimentară a bolii devine evidentă. Referitor la tratamentul adjuvant și tratamentul adjuvant extins, studiile arată că eficacitatea a fost menținută peste durata medie de 5 ani de tratament. Referitor la tratamentul

neo-adjuvant, studiile recente, care investighează durata terapiei, arată un procentaj de răspuns mai mare și mai mulți pacienți au devenit eligibili pentru BCS la 4-8 luni. Referitor la copii, cancerul de sân invaziv este extrem de rar la copii și adolescenți, dar a fost raportat. În absența testărilor clinice, CHMP a concluzionat că siguranța și eficacitatea Femara pe această populație nu sunt stabilite. Referitor la insuficiența renală, CHMP a remarcat raportul farmaco-cinetic și a observat că letrozolul este eliminat în principal de metabolismul hepatic, cu clearance renal raportat mai mic de 5%. CHMP a remarcat că, în timp ce se estimează că eliminarea metaboliților se va face mai încet la pacienții cu insuficiență renală, datele disponibile arată că aceasta nu afectează siguranța și nu modifică farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală severă. CHMP a concluzionat că nu sunt necesare avertizări specifice sau recomandări pentru ajustarea dozei pentru pacienții cu $\text{CrCl} \geq 10$ ml/min. Referitor la insuficiența hepatică, CHMP a remarcat că studiile au arătat că Femara este sigură la insuficiența hepatică mică până la moderată, dar că există experiență limitată pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă, la pacienții fără cancer, dar cu ciroză hepatică și/sau insuficiență hepatică Child-Pugh stadiul C. Deoarece dublarea expunerii la letrozol nu este legată de aspecte referitoare la siguranță și pentru că expunerea mai mică trebuie să fie evitată deoarece s-a demonstrat că eficacitatea depinde de doză, CHMP a concluzionat că nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, dar că ar trebui inclusă o avertizare în Secțiunea 4.4.

Secțiunea 4.3 – Contraindicații

Referitor la stadiul endocrin de premenopauză, CHMP a remarcat că, deși nu au fost realizate teste clinice pentru a se verifica siguranța și eficacitatea Femara la femeile în premenopauză, din considerente de siguranță femeile în premenopauză sau chiar în perimenopauză nu au fost tratate cu letrozol. Letrozolul inhibă enzima implicată în sinteza estrogenilor, care sunt necesari pentru dezvoltarea corespunzătoare a embrionului și fătului. Astfel, se poate afirma că letrozolul are potențiale efecte adverse asupra embrionului și fătului, astfel cum a fost confirmat de studiile pe șobolani și iepuri gestați. CHMP a concluzionat că există preocupări importante referitoare la siguranță care să justifice o contraindicație la femeile în premenopauză, în special la femeile cu stadiul endocrin de premenopauză.

Referitor la insuficiența hepatică, CHMP a considerat că o contraindicație strictă pentru letrozol nu este adecvată, care constituie un potențial tratament pentru salvarea vieții, cu un profil de siguranță benignă relativ. În plus, nu se consideră că letrozol are index terapeutic restrâns. În schimb, CHMP a inclus o avertizare în Secțiunea 4.4, care să menționeze că lipsesc datele referitoare la siguranță pentru pacienții cu insuficiențe importante ale organelor.

Referitor la utilizarea pre-operativă a letrozolului, dacă stadiul receptorului este negativ sau necunoscut, CHMP a considerat că nu este necesară o contraindicație deoarece aceasta este deja suficient explicată în Secțiunea 4.4.

CHMP a clarificat, de asemenea, contraindicațiile pentru sarcină și alăptare, făcând informația mai vizibilă și a introdus o contraindicație în cazul hipersensibilității cunoscute la letrozol sau la oricare dintre excipienții săi.

Secțiunea 4.4 – Avertismente și precauții speciale pentru utilizare

CHMP a introdus o avertizare referitoare la stadiul endocrin de postmenopauză deoarece studiile au arătat o eficacitate sub-optimală și o frecvență și severitate crescute ale efectelor adverse la femeile cu stadiul de perimenopauză. Referitor la insuficiența renală, CHMP a remarcat că există informații limitate despre pacienții la care clearance-ul creatininei este sub 10 ml/min și, prin urmare, a agreeat o precauție pentru acești pacienți. Referitor la insuficiența hepatică, CHMP a remarcat că nu s-a emis niciun semnal referitor la siguranța Femara la pacienții cu insuficiență severă a funcției hepatice. Deși nu era justificată o contraindicație la acești pacienți, CHMP a introdus o precauție.

Referitor la efectele asupra oaselor, CHMP a revizuit datele din studiile care arătau că utilizarea pe termen lung a Femara este asociată cu un nivel semnificativ mai mare de osteoporoză și un nivel

semnificativ mai ridicat al fracturilor de oase decât în cazul tamoxifenului (situație adjuvant) sau placebo (situație adjuvant extins). Femeile cu un istoric al fracturilor și/sau osteoporoză au experimentat niveluri mai ridicate de fracturi ale oaselor față de femeile fără un asemenea istoric, indiferent de tratament. Prin urmare, CHMP a adăugat o mențiune referitoare la efectele asociate asupra oaselor la utilizarea de Femara.

Referitor la cancerul de sân la bărbați, CHMP a remarcat absența testelor clinice sau a investigațiilor specifice sistematice la utilizarea Femara în cancerul de sân la bărbați. CHMP a mutat mențiunea din Secțiunea 4.4. în Secțiunea 5.1. De asemenea, CHMP a adăugat o averizare că estrogenii și/sau tamoxifenul pot reduce nivelurile de plasma ale letrozolului, reducând astfel acțiunea sa farmaceutică, și că administrarea concomitentă ar trebui, prin urmare, evitată. A fost adăugată, de asemenea, o mențiune care recomandă să nu se utilizeze Femara la pacienții cu probleme de intoleranță la galactoză, deficiență severă de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză.

Secțiunea 4.5 – Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

CHMP a revizuit potențialul interacțiunii unui număr de substanțe, inclusiv cimetidina și agenții anticancerigeni, precum și rolul jucat de CYP2A6 și CYP3A4 în metabolismul letrozolului. CHMP a considerat că reviziile bazelor de date clinice nu sunt potrivite pentru a evalua riscul interacțiunilor sau pentru a evalua rapoartele lipsei de interacțiune și, prin urmare, a îndepărtat referințele la aceste revizii. În sfârșit, CHMP a introdus o mențiune care recomandă să nu se administreze Femara împreună cu tamoxifen sau cu alți antiestrogeni sau estrogeni.

Secțiunea 4.6 – Sarcina și alăptarea

CHMP a observat absența testelor clinice adecvate la femeile însărcinate și că au fost raportate cazuri izolate de anomalii congenitale în cazurile femeilor însărcinate expuse la Femara, în timp ce studiile neclinice au arătat că letrozolul este embrio-toxic și feto-toxic. De asemenea, CHMP a considerat că există o preocupare referitoare la eficacitatea redusă la femeile în premenopauză sau perimenopauză. CHMP a remarcat, de asemenea, limitările mijloacelor de prevenire a sarcinii și, prin urmare, a considerat că stadiul de postmenopauză trebuie să fie pe deplin stabilit înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu Femara și că Femara nu ar trebui să fie folosit la femeile la care starea de premenopauză nu este pe deplin stabilită.

Alte secțiuni

Pentru secțiunile rămase, CHMP a adoptat o exprimare armonizată, aliniată cu SmPC-urile aprobate în multe țări, deși au fost făcute revizii minore. În special, pentru Secțiunea 4.8 – Efecte nedorite, exprimarea a fost scurtată în mod semnificativ și a fost condensată. Tabelul reacțiilor adverse ale medicamentelor a fost structurat în conformitate cu liniile directoare ale RCP și câteva ADR-uri au fost relocalizate în cadrul unui sistem mai potrivit de clase de organe. Referitor la descrierea reacțiilor adverse selectate, CHMP a fost de acord să separe indicațiile referitoare la metastază, adjuvant și adjuvant extins. Pentru Secțiunea 5.1. – Proprietăți farmacodinamice, formularea a fost substanțial scurtată pentru a se concentra pe informațiile relevante pentru medic pentru indicațiile aprobate. De asemenea, a fost adăugată o mențiune despre absența studiilor despre utilizarea Femara în cazul cancerului de sân la bărbați.

Motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Baza pentru această procedură de sesizare a fost armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului. Având în vedere datele transmise de deținătorul autorizației de punere pe piață, rapoartele de evaluare ale raportorului sau coraportorului și dezbaterile științifice din cadrul comitetului, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Femara și denumirile sale asociate este favorabil.

Întrucât

- Scopul acestei sesizări a fost armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- Rezumatul caracteristicilor produselor, etichetarea și prospectul propuse de către deținătorul autorizației de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului

CHMP recomandă modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produselor, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III pentru Femara și denumirile asociate (vezi Anexa I).