

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Femara och associerade namn (se bilaga I)

Femara innehåller letrozol, en aromatashämmare som hämmar konverteringen av androgener till östrogener. Femara godkändes första gången inom Europeiska unionen (EU) år 1996 och finns som en 2,5 mg filmdragerad tablett. Femara är godkänt för ett antal indikationer som rör behandlingen av bröstcancer hos postmenopausala kvinnor med sjukdomsutveckling. Femara fördes upp på listan över produkter för en harmonisering av produktresumén till följd av medlemsstaternas olikartade nationella beslut angående godkännandet av ovanstående produkt. En hänskjutning i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, inleddes därför för att lösa olikheterna och därmed harmonisera produktinformationen inom hela EU.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

1) Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv invasiv tidig bröstcancer.

CHMP noterade den centrala studien för adjuvant behandlingsindikation, BIG 1-98, vilken samordnades av samarbetsgruppen IBCSG (International Breast Cancer Study Group) och moderorganisationen BIG (Breast International Group), som specifikt uteslöt patienter som inte hade en bekräftad diagnos på invasiv bröstcancer. Dessutom har inga studier utförts på patienter med DCIS (ductuskarcinom in situ) eller LCIS (lobulärt karcinom in situ). CHMP noterade även att ordalydelsen stämde överens med ordalydelsen i de flesta av de nationellt godkända produktresuméerna.

2) Utökad adjuvant behandling av hormonberoende invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare fått adjuvant standardbehandling med tamoxifen i 5 år.

CHMP ansåg att termen "hormonberoende" är motiverad eftersom letrozol saknar effekt vid hormonreceptornegativ bröstcancer. CHMP ansåg dessutom att informationen om behandlingsduration med tamoxifen är motiverad, baserat på studier där letrozol administrerades efter 5 år av adjuvant tamoxifen. Vad gäller "invasiv" är det inte allmän praxis att förskriva aromatashämmare till patienter utan en invasiv komponent. Inga studier har utförts på DCIS eller LCIS som rör användningen av utökade adjuvanta aromatashämmare efter tamoxifen, och det finns inget skäl att föreslå en annan verkningsmekanism vid utökad adjuvant behandling jämfört med adjuvant behandling. CHMP ansåg det därför motiverat att kvalificera indikationen som "invasiv". CHMP noterade även att ordalydelsen stämde överens med ordalydelsen i de flesta av de nationellt godkända produktresuméerna.

3) Förstahandsbehandling hos postmenopausala kvinnor med hormonberoende avancerad bröstcancer.

CHMP ansåg att denna indikation är väletablerad och noterade att ordalydelsen stämde överens med ordalydelsen i de nationellt godkända produktresuméerna.

4) Avancerad bröstcancer efter återfall eller sjukdomsutveckling hos kvinnor med naturlig eller artificiellt inducerad postmenopausal endokrin status, som tidigare behandlats med antiöstrogener.

CHMP ansåg att indikationen är väletablerad och att både effekt- och säkerhetsskäl motiverar att kvinnors postmenopausala endokrinstatus ska bekräftas före behandlingsstarten eftersom studier har visat att kvinnor med inducerad menopausal status inte alltid har postmenopausal *endokrin*

status. Till följd av detta var effekten suboptimal med höga nivåer av menopausala symtom såsom blodvallningar, eftersom deras perimenopausala status inte var tillräcklig för att undertrycka feedbackloopen hos östrogensyntesen. Det är dessutom av största vikt att graviditet undviks vid behandling med letrozol till följd av risken för embryo- och fostertoxicitet. CHMP noterade även att ordalydelsen till stor del stämde med de nationellt godkända produktresuméerna.

5) Neoadjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER-2-negativ bröstcancer när kemoterapi inte är lämpligt och omedelbart kirurgiskt ingrepp inte är indicerat.

Den neoadjuvanta (preoperativa) behandlingsindikationen utgjorde den största avvikelserna mellan de nationellt godkända produktresuméerna eftersom ansökan godkändes i vissa medlemsstater under 2001 men drogs in i andra, främst för att neoadjuvant endokrinbehandling ännu inte var ett godkänt koncept och för att resultaten av den centrala adjuvansstudien ännu inte fanns tillgängliga. CHMP granskade alla tillgängliga uppgifter och fann att letrozol har visat signifikant överlägsenhet jämfört med tamoxifen inom klinisk responsfrekvens, mammografisk responsfrekvens, responsfrekvens vid ultraljudsundersökning av bröstet och antal operationer med bibehållet bröst. CHMP drog därför slutsatsen att de aktuella uppgifterna, inklusive långsiktig uppföljningsinformation, räcker för att ge stöd åt den neoadjuvanta (preoperativa) behandlingsindikationen för Femara, i synnerhet med målsättningen att minska storleken på de hormonreceptorpositiva tumörerna för att möjliggöra operation med bibehållet bröst eller göra det möjligt att operera tidigare inoperabla tumörer. CHMP definierade målpatientpopulationen som kvinnor med fastställd postmenopausal status, patienter med ER-positiva tumörer, patienter med tumörer som är HER-2-negativa (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2) och patienter som inte tål eller som vägrar genomgå neoadjuvant kemoterapi samt patienter för vilka ett omedelbart kirurgiskt ingrepp inte är ett alternativ.

Sammanfattningsvis antogs följande harmoniserade indikationer för Femara:

"Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

- *Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv invasiv tidig bröstcancer.*
- *Utökad adjuvant behandling av hormonberoende invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som har fått tidigare adjuvant standardbehandling med tamoxifen i 5 år.*
- *Förstahandsbehandling hos postmenopausala kvinnor med hormonberoende avancerad bröstcancer.*
- *Avancerad bröstcancer efter återfall eller sjukdomsutveckling hos kvinnor med naturlig eller artificiellt inducerad postmenopausal endokrin status, som tidigare behandlats med antiöstrogener.*
- *Neoadjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER-2-negativ bröstcancer när kemoterapi inte är lämpligt och omedelbart kirurgiskt ingrepp inte är indicerat.*

Effekten har inte fastställts hos patienter med hormonreceptornegativ bröstcancer."

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

CHMP gav sitt stöd för en daglig dos på 2,5 mg för vuxna, baserat på flera doseringsstudier. Vad gäller användning hos äldre personer ansåg CHMP att dosjustering inte var nödvändig, baserat på analyser av effekt och säkerhet som hade utförts för alla centrala studier med Femara. Vad gäller behandlingsduration ansåg CHMP att studierna visar att behandling med Femara bör fortsätta tills ytterligare sjukdomsutveckling har blivit tydlig. Vad gäller adjuvant och utökad adjuvant behandling visar studierna att effekten kvarstod över en medianduration av 5 års behandling. Vad gäller neoadjuvant behandling visar aktuella studier av behandlingsdurationen högre responsfrekvenser och fler patienter som kan genomgå operation med bibehållet bröst vid 4–8 månader, med mycket begränsad gradvis ökande nytta efter denna tid och en kortaste duration på 4–6 månader. Vad gäller barn är invasiv bröstcancer extremt sällsynt hos barn och ungdomar, även om det förekommer rapporter. I frånvaro av kliniska prövningar drog CHMP därför slutsatsen

att Femaras säkerhet och effekt inte är fastställd i denna population. Vad gäller nedsatt njurfunktion noterade CHMP den tillgängliga farmakokinetikrapporten och fann att letrozol främst elimineras genom levermetabolismen och att renalt clearance rapporteras till mindre än 5 procent. CHMP noterade att elimineringen av metaboliter förväntas ske långsammare hos patienter med nedsatt njurfunktion, men att tillgängliga uppgifter visar att detta inte påverkar säkerhetsprofilen och inte ändrar farmakokinetiken hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. CHMP drog slutsatsen att inga särskilda varningar eller dosjusteringsrekommendationer är nödvändiga för patienter med $\text{CrCl} \geq 10$ ml/min. Vad gäller nedsatt leverfunktion noterade CHMP att studier har visat att Femara är säkert för användning vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, men att erfarenheten är begränsad av användningen hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, icke-cancerpatienter med levercirros och/eller leversvikt av typ Child-Pugh C. Då dubblering av exponeringen för letrozol inte är kopplad till säkerhetsrisker och då underexponering bör undvikas till följd av att effekten har visat sig vara dosberoende, drog CHMP slutsatsen att ingen dosjustering behövs för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion men att en varning bör införas i avsnitt 4.4.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Vad gäller premenopausal endokrinstatus noterade CHMP att även om inga kliniska prövningar har utförts där Femaras säkerhet och effekt har testats hos premenopausala kvinnor, så finns det säkerhetsskäl för att inte behandla premenopausala eller till och med perimenopausala kvinnor med letrozol. Letrozol hämmar det enzym som är involverat i syntesen av östrogener, vilka krävs för en korrekt embryo- och fosterutveckling. Letrozol förutspås därför ha en potential för biverkningar hos embryo-fostret, vilket bekräftas av studier av dräktiga råttor och kaniner. CHMP drog slutsatsen att det finns signifikanta säkerhetsrisker som gör det nödvändigt med en kontraindikation för premenopausala kvinnor, i synnerhet kvinnor med premenopausal endokrin status.

Vad gäller nedsatt leverfunktion ansåg CHMP att en strikt kontraindikation inte är lämpligt för letrozol, som är en potentiellt livsviktig behandling med en relativt gynnsam säkerhetsprofil. Dessutom anses inte letrozol ha ett smalt terapeutiskt index. CHMP infogade istället en varning i avsnitt 4.4 som förklarade att det saknas säkerhetsdata för patienter med signifikant nedsatt organfunktion.

Vad gäller preoperativ användning av letrozol om receptorstatusen är negativ eller okänd, så ansåg CHMP att en kontraindikation inte är nödvändig eftersom detta redan tillräckligt förklaras i avsnitt 4.4.

CHMP förtydligade dessutom kontraindikationerna för graviditet och amning så att informationen blev synligare och omfattade en kontraindikation för känd överkänslighet mot letrozol eller mot något av hjälpämnen.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

CHMP införde en varning beträffande postmenopausal endokrin status eftersom studier har visat suboptimal effekt och ökad frekvens och svårighetsgrad för biverkningarna hos kvinnor med perimenopausal status. Vad gäller nedsatt njurfunktion noterade CHMP att det finns mycket lite information om patienter vars kreatininclearance understiger 10 ml/min och enades därför om en försiktighetsåtgärd för dessa patienter. Vad gäller nedsatt leverfunktion noterade CHMP att inga signaler förts på tal beträffande Femaras säkerhet för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Även om ingen kontraindikation behövdes för dessa patienter så införde CHMP en försiktighetsåtgärd.

Vad gäller skeletteffekter granskade CHMP data från studier som visade att långvarig användning av Femara är förknippad med en signifikant högre frekvens av osteoporos och signifikant högre frekvens av benbrott än tamoxifen (adjuvant behandling) eller placebo (utökad adjuvant behandling). Kvinnor med tidigare frakturer och/eller osteoporos upplevde en högre frekvens av benbrott än kvinnor utan denna bakgrund, oavsett behandling. CHMP lade därför till ett yttrande

om skeletteffekter förknippade med användningen av Femara.

Vad gäller bröstcancer hos män noterade CHMP frånvaron av kliniska prövningar eller specifik systematisk undersökning av användningen av Femara vid bröstcancer hos män. CHMP flyttade yttrandet från avsnitt 4.4 till avsnitt 5.1. CHMP lade dessutom till en varning om att östrogener och/eller tamoxifen kan sänka plasmanivåerna av letrozol och därmed reducera dess farmakologiska verkan, och att samtidig administrering därför ska undvikas. En rekommendation om att Femara inte ska användas hos patienter som har problem med galaktosintolerans, avsevärd laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption lades också till.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CHMP granskade potentialen för interaktion mellan ett antal substanser, däribland cimetidin och anticancermedel, liksom den roll som spelas av CYP2A6 och CYP3A4 i metaboliseringen av letrozol. CHMP ansåg att granskningar av kliniska databaser inte är lämpliga för bedömning av risken för interaktioner eller för bedömning av rapporter om brist på interaktion, och tog därför bort hänvisningar till dessa granskningar. Slutligen införde CHMP ett yttrande som avrådde samtidig administrering av Femara med tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogener.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning

CHMP noterade frånvaron av kliniska prövningar på gravida kvinnor och att isolerade fall av medfödda missbildningar har rapporterats hos gravida kvinnor som exponerats för Femara, samtidigt som icke-kliniska studier har visat att letrozol är embryotoxiskt och fostertoxiskt. CHMP ansåg dessutom att det finns farhågor för en reducerad effekt av letrozol hos premenopausala eller perimenopausala kvinnor. CHMP noterade också begränsningarna hos de graviditetsförebyggande medlen och ansåg därför att den postmenopausala statusen måste vara fullständigt fastställd innan behandling med Femara inleds liksom under behandling och att Femara inte får användas av kvinnor med ofullständigt fastställd postmenopausal status.

Övriga avsnitt

För de återstående avsnitten antog CHMP en harmoniserad ordalydelse som följer de nationellt godkända produktresuméerna, dock med mindre revideringar. I synnerhet gjordes avsevärda förkortningar och kondenseringar av ordalydelsen i avsnitt 4.8 - Biverkningar. Tabellen över biverkningar strukturerades enligt produktresuméns riktlinjer och flera biverkningar omplacerades under en mer lämplig organsystemklass. Vad gäller beskrivningen av utvalda biverkningar enades CHMP om att skilja på metastatiska, adjuvanta och utökade adjuvanta indikationer. I avsnitt 5.1 - Farmakodynamiska egenskaper förkortades ordalydelsen avsevärt för att fokusera på relevant information för den ordinerande läkaren för de godkända indikationerna. Ett yttrande om frånvaron av studier om användningen av Femara vid bröstcancer hos män lades också till.

Skäl till ändring av produktresumén, märkning och bipacksedeln

Grunden för detta hänskjutningsförfarande var en harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln. Efter att ha övervägt de uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in, rapportörens och medrapportörens utredningsprotokoll och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Femara och associerade namn är gynnsam.

Skälen är följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån den inlämnade dokumentationen och vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

CHMP rekommenderar ändring i godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Femara och associerade namn (se bilaga I).