

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**GOSURAN**

(Letrozolo)

**Genetic**

**Numero di AIC: 043311**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Gosuran. Esso spiega come Gosuran è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Gosuran.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Gosuran i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Gosuran e a cosa serve?**

Gosuran è un medicinale contenente il principio attivo letrozolo ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 2,5 mg di principio attivo.

Gosuran è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Femara, che è stato autorizzato con procedura decentrata con la Francia come stato di riferimento (<http://www.ansm.sante.fr>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Femara.

Gosuran si usa per prevenire il ripresentarsi del cancro al seno. Può essere utilizzato come un trattamento di prima linea prima della chirurgia mammaria nel caso in cui l’intervento chirurgico immediato non sia possibile o dopo chirurgia mammaria o dopo cinque anni di trattamento con tamoxifene. Gosuran viene anche usato per prevenire la diffusione del tumore in altre parti del corpo in pazienti con cancro al seno in fase avanzata.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Gosuran?**

Gosuran può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose raccomandata è di una compressa da 2,5 mg al giorno. Non è richiesta alcuna modifica della dose nelle pazienti anziane.

Gosuran non è raccomandato per l’uso nei bambini e negli adolescenti.

Le compresse si assumono con un po’ di acqua, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Gosuran?**

Gosuran, il cui codice ATC è L02BG04, contiene il principio attivo letrozolo che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori delle aromatasi.

La crescita del cancro al seno è spesso stimolata dagli estrogeni che sono ormoni sessuali femminili. Gosuran riduce la quantità di estrogeni bloccando un enzima (aromatasi) che è coinvolto nella produzione di estrogeni e, pertanto, può bloccare la crescita di tumori al seno che hanno bisogno di questi ormoni per crescere. In conseguenza di ciò, viene rallentata o bloccata la proliferazione e/o la diffusione delle cellule tumorali in altre parti del corpo.

**4) COME È STATO STUDIATO Gosuran?**

Poiché Gosuran è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Femara. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Gosuran?**

Gosuran è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Gosuran E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 16-18 febbraio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Femara, i benefici di Gosuran sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Gosuran?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Gosuran.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Gosuran**

Il 21 gennaio 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Gosuran.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Gosuran si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 21.09.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Genetic l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Gosuran il 21 gennaio 2016.

Gosuran può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Gosuran è un medicinale generico contenente il principio attivo letrozolo presente nel medicinale di riferimento Femara, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Gosuran, il cui codice ATC è L02BG04, contiene il principio attivo letrozolo appartenente ad un gruppo di medicinali noti come inibitori delle aromatasi.

L’inibizione della stimolazione della crescita cellulare mediata da estrogeni è un prerequisito per la risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipenda dalla presenza di estrogeni e sia utilizzata la terapia endocrina. Nelle donne in postmenopausa, gli estrogeni derivano principalmente dall’azione dell’enzima dell’aromatasi, che converte gli estrogeni surrenalici - principalmente l’androstenedione ed il testosterone - in estrone e estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può pertanto essere ottenuta mediante l’inibizione specifica dell’enzima aromatasi.

Il letrozolo è un inibitore non steroideo dell’aromatasi. Esso inibisce l’enzima aromatasi legandosi completamente all’eme del citocromo P450, con conseguente riduzione della biosintesi di estrogeni in tutti i tessuti dove è presente.

Gosuran si usa per il:

* + - * trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo;
      * trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile invasivo in donne in postmenopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.
      * Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile, in fase avanzata, in donne in postmenopausa;
      * trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata in donne in postmenopausa naturale o artificialmente indotta, dopo ripresa o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni;
      * trattamento neoadiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER-2 negativo in cui la chemioterapia non è possibile e un immediato intervento chirurgico non è indicato.

L’efficacia non è stata dimostrata in pazienti con stato recettoriale ormonale negativo.

Poiché Gosuran contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Femara è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Gosuran e quelli del medicinale di riferimento Femara.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Gosuran contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO LETROZOLO**

Nome chimico: 4,4’-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethylene) dibenzonitrile

Struttura:



Formula molecolare: C17H11N5

Peso molecolare: 285.3 g/mol

# CAS: [112809-51-5]

Aspetto: polvere cristallina di colore bianco o giallastro

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, moderatamente solubile in metanolo e molto solubile in diclorometano.

Polimorfismo: il letrozolo può esistere in differenti forma polimorfa; il letrozolo presente in Gosuran esiste nella forma polimorfa L che risulta stabile durante la conservazione del principio attivo.

Il principio attivo letrozolo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione, controllo, confezionamento e stabilità del principio attivo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è conservato in doppia busta di polietilene posta in barattolo di fibra ed è stato definito un periodo di retest di 3 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Gosuran è disponibile in compresse contenenti 2,5 mg di letrozolo.

Le compresse sono rivestite con film, di colore giallo, rotonde, biconvesse.

Gli eccipienti sono i seguenti:

Nucleo: lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, sodio amido glicolato tipo A, magnesio stearato e silice colloidale anidra.

Rivestimento: Opadry giallo 02B38014, composto da una miscela di ipromellosa, talco, macrogol 4000, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido giallo(E172).

Tutti gli eccipienti, eccetto l’Opadry giallo, sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

L’Opadry giallo è adeguatamente controllato mediante specifiche definite dal produttore. I coloranti impiegati, ferro ossido rosso e ferro ossido giallo, sono conformi alle normative comunitarie vigenti.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Femara.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Gosuran è confezionato in blister di PVC/PE/PVDC/allumino. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 4 anni con conservazione nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dall’umidità.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Gosuran è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Gosuran dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Gosuran contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Femara è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Gosuran si usa per il

* + - * trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo;
      * trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile invasivo in donne in postmenopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.
      * Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile, in fase avanzata, in donne in postmenopausa;
      * trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata in donne in postmenopausa naturale o artificialmente indotta, dopo ripresa o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni;
      * trattamento neoadiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER-2 negativo in cui la chemioterapia non è possibile e un immediato intervento chirurgico non è indicato.

L’efficacia non è stata dimostrata in pazienti con stato recettoriale ormonale negativo.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di letrozolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di letrozolo è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Gosuran contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Femara autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Gosuran e quelli del medicinale di riferimento Femara.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 22 donne sane in menopausa con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, le compresse del medicinale test e del medicinale di riferimento sono state somministrate con un po’ di acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 21 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 240 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i lo studio sono state: AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, residual area, Tmax, Kel and T1/2el. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmaxe AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

22 donne sane in menopausa sono state arruolate nello studio, di cui due si sono ritirate dopo il primo periodo di trattamento; pertanto sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica e statistica i dati provenienti da 20 donne.

*Sicurezza*

Un totale di 35 eventi avversi comparivano in 15 delle 22 donne che avevano ricevuto almeno una dose dei trattamenti in studio. Di questi, 29 erano stati classificati come lievi e 5 come moderati. La gravità di un evento avverso è stata definita non nota.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **LETROZOLO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 99.2 | 97 - 101.4 |
| **Cmax** | 97.5 | 88.4 - 107.6 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Gosuran è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Gosuran.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | - Pazienti con anamnesi di osteoporosi e/o fratture con rischio aumentato di osteoporosi  - Intolleranza al lattosio (eccipienti)  - Controindicato in donne in gravidanza e/o allattamento |
| Rischi importanti potenziali | - Pazienti con compromessa funzione renale  - Pazienti con compromessa funzione epatica  - Compromissione della capacità di guidare veicoli e/o di utilizzare macchinari  - Interazione con farmaci |
| Informazioni mancanti | NA |

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sarà adeguato in tempi brevi a quello del medicinale di riferimento Femara per il quale è in corso un aggiornamento.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Gosuran sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Gosuran è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Gosuran è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Gosuran e il medicinale di riferimento Femara sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).