

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÉ INFORMACE PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících dexrazoxan (viz příloha I)

Dexrazoxan byl v Evropě schválen prostřednictvím postupů vzájemného uznávání, decentralizovaných a národních postupů pro prevenci kardiotoxicity navozené anthracyklinem (doxorubicinem nebo epirubicinem).

V průběhu hodnocení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) byly vyjádřeny obavy s ohledem na zvýšené riziko vzniku sekundárních maligních nádorů (SMN), především akutní myeloidní leukemie (AML) / myelodysplastického syndromu (MDS) a solidních nádorů u pediatrických pacientů zaznamenané ve studiích uvedených v literatuře. U pediatrických pacientů bylo rovněž pozorováno zvýšené riziko myelosuprese a infekce. Navíc existovaly obavy ohledně možného karcinogenního/leukemogenního rizika dexrazoxanu, který je znám jako cytotoxická látka s inhibičním účinkem na topoizomerázu II. Obavy prohloubila skutečnost, že klinické studie razoxanu (racemická směs S(+)-dexrazoxan a R(-)-levrazoxanu) byly pozastaveny kvůli obavám týkajícím se bezpečnosti v souvislosti s AML.

Účinnost dexrazoxanu při prevenci kardiotoxicity vyvolané anthracyklinem podporují dostupné údaje z klinických studií. Většina studií u dospělých byla provedena u pacientů s karcinomem prsu. Ze tří otevřených randomizovaných studií provedených v EU a USA a dvou placebem kontrolovaných studií provedených v USA vyplývá, že dexrazoxan výrazně snižuje výskyt srdečních příhod (především pokles ejekční frakce levé komory – LVEF) u pacientů s karcinomem prsu léčených doxorubicinem. Z dílčích analýz těchto studií rovněž vyplývá významné snížení výskytu městnavého srdečního selhání (CHF) a zmírnění závažnosti těchto příhod. V klinických studiích byla rovněž zkoumána úloha dexrazoxanu při prevenci kardiotoxicity vyvolané epirubicinem. Z těchto studií vyplývá snížení výskytu srdečních příhod (především pokles ejekční frakce levé komory) u pacientů léčených dexrazoxanem a epirubicinem ve srovnání s léčbou samotným epirubicinem.

Dexrazoxan je určen k podávání v kombinaci s chemoterapií anthracyklinem. Riziko myelosupresivních účinků se tudíž může sčítat s riziky souvisejícími s chemoterapií, což zvyšuje riziko rozvoje závažných infekcí. Kromě závažných infekcí patří mezi další významná potenciální rizika týkající se bezpečnosti vyšší výskyt úmrtí zaznamenaný v některých studiích u skupin pacientů léčených dexrazoxanem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni pouze chemoterapií, a důkazy o možném vlivu na účinnost anthracyklinu. Mezi méně často hlášené nežádoucí účinky patří rovněž AML.

Na základě konzultace s vědeckou poradní skupinou (SAG) pro onkologii se výbor CHMP shodl na tom, aby se terapeutické indikace omezily na dospělé pacienty s karcinomem prsu, kteří byli léčeni předchozí kumulativní dávkou 300 mg/m² doxorubicinu nebo předchozí kumulativní dávkou 540 mg/m² epirubicinu a u kterých je nutná další léčba anthracyklinem. Výbor CHMP dále doporučil, aby se dexrazoxan nepoužíval v kombinaci s adjuvantní léčbou karcinomu prsu nebo chemoterapií, která se považuje za léčebnou. S ohledem na pozorovaná rizika, včetně myelosuprese a nadměrného výskytu časného úmrtí, zaznamenaná v placebem kontrolovaných studiích provedených v USA s dexrazoxanem a doxorubicinem v poměru dávek 20:1 výbor CHMP usoudil, že snížení dávky dexrazoxanu má zřejmě příznivý vliv na rizika týkající se bezpečnosti v závislosti na dávce. Vědecká poradní skupina pro onkologii zastávala stejný názor, a výbor CHMP proto doporučil snížit poměr dexrazoxanu a doxorubicinu z 20:1 na 10:1. Poměr dávek dexrazoxanu a epirubicinu se nezměnil, tj. nadále činí 10:1.

Pokud jde o používání dexrazoxanu u pediatrických pacientů, byly dostupné údaje týkající se účinnosti dexrazoxanu považovány výborem CHMP za velmi omezené, neboť je k dispozici pouze jedna dostatečně rozsáhlá randomizovaná studie s troponinem T jako náhradním cílovým ukazatelem. Ačkoliv byl v první zprávě zaznamenán významný účinek na hladiny troponinu T, z aktualizované analýzy po průměrném pětiletém sledování nevyplývá žádný důkaz pro klinický přínos. Ve dvou rozsáhlých randomizovaných otevřených studiích Hodgkinovy choroby a akutní lymfoblastické leukemie (ALL) v dětství byl u pacientů léčených dexrazoxanem ve srovnání s kontrolní skupinou pozorován trojnásobný nárůst výskytu druhých primárních malignit (především AML a MDS). Ve

studii provedené u pediatrických pacientů s Hodgkinovou chorobou bylo ve srovnání s kontrolní skupinou zaznamenáno významně vyšší riziko jiných toxicit, včetně neutropenie 4. stupně, trombocytopenie 3./4. stupně, sepse 3./4. stupně a plicní toxicity 3./4. stupně. Byl zaznamenán rovněž náznak zvýšeného rizika vzniku solidních nádorů. Vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti dexrazoxanu v této populaci pacientů a zaznamenaným obavám týkajícím se bezpečnosti výbor doporučil, aby použití dexrazoxanu u dětí a dospívajících do 18 let věku bylo kontraindikováno.

Výbor CHMP usoudil, že je třeba přímo informovat zdravotnické pracovníky, aby se dostatečně seznámili s doporučenými změnami. Pokud jde o další opatření k minimalizaci rizik, bude cyklus předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku zkrácen na jeden rok a sledování účinnosti opatření k minimalizaci rizik bude prováděno v rámci studie užívání přípravků.

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

Vzhledem k tomu že,

- výbor vzal v potaz předložení záležitosti týkající se léčivých přípravků obsahujících dexrazoxan k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění,
- výbor vzal v úvahu všechny dostupné údaje, včetně odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a závěry vědecké poradní skupiny pro onkologii,
- výbor usoudil, že poměr přínosů a rizik dexrazoxanu při prevenci kardiotoxicity navozené anthracyklinem (doxorubicinem nebo epirubicinem) zůstává nadále příznivý u dospělých pacientů s pokročilým anebo metastatickým karcinomem prsu, kterým byla podávána minimální předchozí kumulativní dávka anthracyklinů; výbor CHMP proto doporučil, aby se na základě toho omezila indikace dexrazoxanu,
- výbor rovněž doporučil snížit poměr dávek dexrazoxanu a doxorubicinu, aby se řádně zohlednila zaznamenaná rizika týkající se bezpečnosti, včetně myelosuprese,
- výbor CHMP byl toho názoru, že používání dexrazoxanu u dětí a dospívajících do 18 let je spojeno s výskytem druhých primárních malignit, a proto by mělo být kontraindikováno,
- výbor doporučil podmínky registrace, včetně přímého sdělení zdravotnickým pracovníkům, zkrácení cyklu předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku na jeden rok a sledování účinnosti opatření k minimalizaci rizik prostřednictvím studie užívání přípravků,

výbor CHMP doporučuje změnu registrace léčivých přípravků obsahujících dexrazoxan (viz příloha I), pro které jsou odpovídající oddíly souhrnu údajů o přípravku a příbalová informace uvedeny v příloze III. Výbor CHMP rovněž doporučuje podmínky registrace stanovené v příloze IV.