

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξραζοξάνη (βλ. Παράρτημα Ι)

Η δεξραζοξάνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, καθώς και μέσω της αποκεντρωμένης και της εθνικής διαδικασίας, για την πρόληψη της καρδιοτοξικότητας που επάγεται από ανθρακυκλίνες (δοξορουμπικίνη ή επιρουμπικίνη). Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ), εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο δεύτερων κακοήθων νεοπλασμάτων (ΔΚΝ), ιδίως οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ)/μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) και συμπαγών όγκων σε παιδιατρικούς ασθενείς, σύμφωνα με μελέτες της υποβληθείσας βιβλιογραφίας. Στους παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρήθηκε επίσης αυξημένος κίνδυνος μυελοκαταστολής και λοιμώξεων. Επιπροσθέτως, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης/λευχαιμογένεσης της δεξραζοξάνης, η οποία είναι γνωστή ως κυτταροτοξικός παράγοντας με δραστηριότητα αναστολής της τοποϊσομεράσης II. Τις ανησυχίες ενίσχυσε το γεγονός ότι οι κλινικές δοκιμές της ραζοξάνης (ρακεμικό μείγμα S(+)/δεξραζοξάνης και R(-)/λεβραζοξάνης) ανεστάλησαν λόγω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΜΛ.

Η αποτελεσματικότητα της δεξραζοξάνης στην πρόληψη της καρδιοτοξικότητας που επάγεται από ανθρακυκλίνες υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών. Η πλειονότητα των μελετών σε ενήλικες διενεργήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ειδικότερα, τρεις ανοιχτές τυχαιοποιημένες μελέτες που διενεργήθηκαν στην ΕΕ και στις ΗΠΑ και δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που διενεργήθηκαν στις ΗΠΑ κατέδειξαν ότι η δεξραζοξάνη μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων (με σημαντικότερη τη μείωση στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δοξορουμπικίνη. Η υποανάλυση των εν λόγω μελετών κατέδειξε επίσης σημαντική μείωση των επεισοδίων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και μείωση της σοβαρότητας των επεισοδίων αυτών. Ο ρόλος της δεξραζοξάνης στην πρόληψη της καρδιοτοξικότητας που επάγεται από την επιρουμπικίνη διερευνήθηκε επίσης σε κλινικές μελέτες από τις οποίες προκύπτει μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων (με σημαντικότερη τη μείωση στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δεξραζοξάνη και επιρουμπικίνη έναντι εκείνων που έλαβαν επιρουμπικίνη ως μονοθεραπεία.

Η δεξραζοξάνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ανθρακυκλινών, ο δε κίνδυνος μυελοκατασταλτικής δράσης προστίθεται ενδεχομένως στους κινδύνους της χημειοθεραπείας, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων. Πέραν των σοβαρών λοιμώξεων, σημαντικό δυνητικό κίνδυνο σχετικά με την ασφάλεια αποτελεί η μεγαλύτερη συχνότητα περιστατικών θανάτου που παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο ορισμένων μελετών σε ομάδες οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δεξραζοξάνη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έναντι των ομάδων που υποβλήθηκαν μόνο σε χημειοθεραπεία, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις πιθανής παρεμβολής στην αποτελεσματικότητα των ανθρακυκλινών. Επίσης, η ΟΜΛ προσδιορίστηκε ως μη συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Κατόπιν της διαβούλευσης της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) για την ογκολογία, η CHMP συμφώνησε ότι η θεραπευτική ένδειξη πρέπει να περιορίζεται σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίες έχουν λάβει προηγούμενη αθροιστική δόση 300 mg/m² δοξορουμπικίνης ή προηγούμενη αθροιστική δόση 540 mg/m² επιρουμπικίνης για τις ασθενείς που χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Η CHMP εξέφρασε επίσης την άποψη ότι η

δεξραζοξάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ενισχυτική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού ή χημειοθεραπεία ως θεραπευτική αγωγή. Επιπροσθέτως, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους που παρατηρήθηκαν, περιλαμβανομένης της μυελοκαταστολής και της υπερβολικά πρώιμης θνησιμότητας που αναφέρθηκαν στις αμερικανικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο όπου χρησιμοποιήθηκε αναλογία δεξραζοξάνης:δοξορουμπικίνης 20:1, η CHMP είναι της άποψης ότι η μείωση στη δοσολογία της δεξραζοξάνης αναμένεται ότι θα επιδράσει θετικά σε δοσοεξαρτώμενα ζητήματα ασφάλειας. Την ίδια άποψη εξέφρασε και η SAG για την ογκολογία και, ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τη μείωση της αναλογίας της δεξραζοξάνης προς τη δοξορουμπικίνη από 20:1 σε 10:1. Η αναλογία της δοσολογίας της δεξραζοξάνης προς την επιρουμπικίνη παρέμεινε 10:1, ως είχε.

Σε ό,τι αφορά τη χρήση της δεξραζοξάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς, η CHMP είναι της άποψης ότι ο όγκος των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δεξραζοξάνης είναι υπερβολικά μικρός καθότι υπάρχει μόνο μία επαρκώς μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε τροπονίνη T ως υποκατάστατο του τελικού σημείου. Παρόλο που σε μια πρώιμη έκθεση παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στα επίπεδα της τροπονίνης T, δεν υπήρξαν αποδείξεις κλινικού οφέλους στην επικαιροποιημένη ανάλυση που διενεργήθηκε μετά από μεσοπρόθεσμη περίοδο παρακολούθησης 5 ετών. Σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ανοιχτές μελέτες για τη νόσο Hodgkin και την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε παιδιά αναφέρθηκε τριπλασιασμός της συχνότητας εμφάνισης δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών (ιδίως ΟΜΛ και ΜΔΣ) στους ασθενείς που λάμβαναν δεξραζοξάνη έναντι των μαρτύρων. Σημαντικά αυξημένος κίνδυνος άλλων μορφών τοξικότητας έναντι των μαρτύρων αναφέρθηκε επίσης στη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς που έπασχαν από τη νόσο Hodgkin, μεταξύ των οποίων ουδετεροπενία βαθμού 4, θρομβοκυτταροπενία βαθμού 3/4, σήψη βαθμού 3/4 και πνευμονική τοξικότητα βαθμού 3/4. Επιπροσθέτως, επισημάνθηκε ένδειξη αυξημένου κινδύνου συμπαγών όγκων. Βάσει των περιορισμένων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, καθώς και των ανησυχιών που εκφράστηκαν σχετικά με την ασφάλεια, η επιτροπή εισηγήθηκε την αντένδειξη της χρήσης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

Η CHMP είναι της άποψης ότι απαιτείται άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ώστε να ενημερωθούν δεόντως σχετικές με τις εισηγηθείσες τροποποιήσεις. Στο πλαίσιο των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, ο κύκλος υποβολής των ΕΠΠΑ μειώνεται σε ετήσια βάση, η δε παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου θα γίνει μέσω μιας μελέτης για τη χρήση του φαρμάκου.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξραζοξάνη
- η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένων των απαντήσεων των ΚΑΚ και του πορίσματος της SAG για την ογκολογία
- η επιτροπή είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της δεξραζοξάνης για την πρόληψη της καρδιοτοξικότητας που επάγεται από ανθρακυκλίνες (δοξορουμπικίνη και επιρουμπικίνη) εξακολουθεί να είναι θετική σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο ή/και μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει ελάχιστη προηγούμενη αθροιστική δόση ανθρακυκλινών και, ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τον αντίστοιχο περιορισμό της ένδειξης

- η επιτροπή συνέστησε επίσης τη μείωση της αναλογίας της δεξραζοξάνης προς τη δοξορουμπικίνη λόγω των κινδύνων που έχουν παρατηρηθεί σχετικά με την ασφάλεια, περιλαμβανόμενης της μυοκαταστολής
- η επιτροπή έκρινε ότι η χρήση δεξραζοξάνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών σχετίζεται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες και, ως εκ τούτου, αντενδείκνυται η χρήση της
- η επιτροπή εισηγήθηκε την εισαγωγή όρων για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, όπως την άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, τη συντόμευση του κύκλου υποβολής της ΕΠΠΑ σε ετήσια βάση καθώς και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου μέσω μελέτης για τη χρήση του φαρμάκου.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξραζοξάνη (βλ. παράρτημα I) για την οποία οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III. Η CHMP εισηγείται επίσης την εισαγωγή όρων για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, όπως παρατίθενται στο παράρτημα IV.