

LIITE II

EMAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee deksratsoksaania sisältäviä lääkevalmisteita
(ks. liite I)

Deksratsoksaani on hyväksytty Euroopassa tunnustamismenettelyssä, hajautetussa menettelyssä ja kansallisissa menettelyissä antrasykliinien (doksorubisiini tai epirubisiini) aiheuttaman sydäntoksisuuden estämiseen.

Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) arvioinnin yhteydessä esiin nousi huolenaiheita sekundaarisen syövän riskin kasvusta, etenkin akuutin myelooisen leukemian (AML) / luuytimen kantasolujen erilaistumishäiriön eli myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) ja kirjallisuudessa raportoiduissa tutkimuksissa havaitusta kiinteiden kasvaimien esiintymisestä lapsipotilailla. Lapsipotilailla havaittiin myös luuytimen toiminnan heikkenemisen ja tulehdusten riskin kasvua. Lisäksi huolta aiheutti deksratsoksaanin mahdollinen syöpää/leukemiaa aiheuttavan vaikutuksen riski. Deksratsoksaani on tunnettu, soluille myrkyllinen aine, jolla on topoisomeraasi II -entsyymiä estävä vaikutus. Huolta aiheutti myös se tosiseikka, että ratsoksaania (raseeminen seos, jonka osia ovat S(+) deksratsoksaani ja R(-) levratsoksaani) koskevat kliiniset tutkimukset keskeytettiin sellaisten turvallisuutta koskevien huolenaiheiden vuoksi, jotka liittyivät ratsoksaanin käyttöön akuutin myelooisen leukemian hoidossa.

Saatavilla on kliinistä tutkimustietoa, joka tukee deksratsoksaanin tehokkuutta antrasykliinien aiheuttaman sydäntoksisuuden estämisessä. Suurimmassa osassa aikuisille tehdyistä tutkimuksista osallistujat ovat olleet rintasyöpäpotilaita. Etenkin kolme avointa, satunnaistettua EU:n alueella ja Yhdysvalloissa tehtyä tutkimusta ja kaksi lumelääkekontrolloitua Yhdysvalloissa tehtyä tutkimusta osoittivat, että deksratsoksaani vähensi merkittävästi sydäntapahtumien ilmaantuvuutta (ensisijaisesti vasemman kammion ejektiofraktion laskua [LVEF]) doksorubisiinihoitoa saaneilla rintasyöpäpotilailla. Näiden tutkimusten alaryhmäanalyysi osoitti, että sydämen vajaatoimintatapahtumien määrä väheni merkittävästi ja myös niiden vaikeusaste väheni. Deksratsoksaanin merkitystä epirubisiinin aiheuttaman sydäntoksisuuden estämisessä selvitetiin myös kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimusten tuloksena oli, että sydäntapahtumien (ensisijaisesti LVEF:n lasku) ilmaantuvuus väheni deksratsoksaani- ja epirubisiinihoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää epirubisiinia saaneiden ryhmään.

Deksratsoksaania käytetään yhdessä antrasykliinikemoterapian kanssa, ja kemoterapian sivuvaikutusten lisäksi voi esiintyä myös luuytimen toimintaa heikentäviä vaikutuksia, mikä lisää vakavien tulehdusten kehittymisen riskiä. Vakavien tulehdusten lisäksi muita mahdollisia turvallisuusriskejä ovat esimerkiksi joissakin tutkimuksissa havaittu suurempi kuolleisuus deksratsoksaania ja kemoterapiaa saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää kemoterapiaa saaneiden ryhmään, sekä mahdollinen antrasykliinien tehoa heikentävä vaikutus, josta on saatu todisteita. Myös akuuttia myelooista leukemiaa on ilmoitettu esiintyneen melko harvinaisena haittavaikutuksena.

Kuultuaan onkologian tieteellisen neuvonnan työryhmää (SAG) lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä siitä, että käyttöaiheeksi on rajoitettava aikuisten rintasyöpäpotilaiden hoito, mikäli potilas on aikaisemmin saanut joko kumulatiivisen 300 mg/m² annoksen doksorubisiinia tai kumulatiivisen 540 mg/m² annoksen epirubisiinia, kun lisähoito antrasykliinillä on katsottu tarpeelliseksi. Lääkevalmistekomitea suositteli lisäksi, että deksratsoksaania ei tule käyttää yhdessä rintasyövän liitännäishoidon kanssa tai parantavaksi hoidoksi tarkoitetun kemoterapian kanssa. Kun lisäksi otetaan huomioon havaitut riskit, esimerkiksi luuytimen toiminnan heikkeneminen ja runsaslukuiset ennenaikaiset kuolemantapaukset Yhdysvalloissa tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin deksratsoksaania ja doksorubisiinia annossuhteessa 20:1, lääkevalmistekomitea katsoi, että deksratsoksaanin annoksen pienentämisellä odotetaan olevan positiivinen vaikutus annokseen liittyviin turvallisuusongelmiin. Onkologian tieteellisen neuvonnan työryhmä oli samaa mieltä, ja tämän vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli, että deksratsoksaanin ja doksorubisiinin annossuhdetta 20:1 on pienennettävä annossuhteeseen 10:1. Deksratsoksaanin ja epirubisiinin annossuhde 10:1 pidettiin ennallaan.

Deksratsoksaanin käyttöä lapsipotilaiden hoidossa koskevat käytettävissä olevat tiedot dekratsoksaanin tehosta olivat lääkevalmistekomitean mielestä erittäin rajalliset, sillä käytettävissä on vain yksi riittävän laaja satunnaistettu tutkimus. Tutkimuksessa käytettiin troponiini T:tä syövän vaaraa kuvaavana muuttujana (surrogate endpoint). Vaikka aiemmassa raportissa havaittiin merkittävä vaikutus veren troponiini T-pitoisuuteen, keskimäärin viiden vuoden seurantajakson jälkeen tehdyssä päivitettyssä analyysissä ei pystytty osoittamaan kliinistä hyötyä. Kahdessa laajassa satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa, joissa tutkittiin lapsuusiän Hodgkinin tautia ja akuuttia lymfoblastileukemiaa, sekundaarisen syövän (etenkin AML:n ja MDS:n) ilmaantuvuuden raportoitiin kasvaneen kolminkertaiseksi dekratsoksaanihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä verrokkeihin verrattuna. Tutkimuksessa, jonka kohteena olivat Hodgkinin tautia sairastavat lapsipotilaat, raportoitiin myös muiden toksisten vaikutusten (esimerkiksi asteen 4 neutropenian, asteen 3/4 trombositopenian, asteen 3/4 sepsiksen ja asteen 3/4 keuhkotoksisuuden) riskin merkittävää kasvua. Lisäksi havaittiin viitteitä kiinteiden kasvainten riskin kasvusta. Dekratsoksaanin tehokkuutta tässä potilasjoukossa koskevien tietojen rajallisuuden ja havaittujen turvallisuutta koskevien huolenaiheiden perusteella lääkevalmistekomitea suosittelee, että dekratsoksaanin käytön lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa on oltava vasta-aiheista.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että on lähetettävä suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje, jossa tiedotetaan suositelluista muutoksista. Riskiä vähentävinä lisätoimenpiteinä otetaan käyttöön määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) tihentäminen vuosittaisiksi ja riskiä vähentävien toimenpiteiden tehokkuuden seuranta lääkkeidenkäyttötutkimuksen avulla.

Perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski dekratsoksaania sisältäviä lääkevalmisteita;
- lääkevalmistekomitea otti huomioon kaikki käytettävissä olevat tiedot, esimerkiksi myyntiluvan haltijoiden vastaukset ja onkologian tieteellisen neuvonnan työryhmän johtopäätökset;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettäessä dekratsoksaania antrasykliinien (doksorubisiini ja epirubisiini) aiheuttaman sydäntoksisuuden estämiseen dekratsoksaanin riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa aikuisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt ja/tai levinnyt (metastoitunut) rintasyöpä ja jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään kumulatiivisen annoksen antrasykliinejä, ja tämän vuoksi lääkevalmistekomitea suosittelee käyttöaiheen rajoittamista vastaavalla tavalla.
- lääkevalmistekomitea suosittelee myös, että dekratsoksaanin ja doksorubisiinin annossuhdetta on pienennettävä, jotta havaitut terveysriskit, kuten luuytimen toiminnan heikkeneminen, tulevat huomioiduiksi riittävällä tavalla;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että dekratsoksaanin käyttö lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa on yhteydessä sekundaarisiin syöpiin ja käyttö on sen vuoksi vasta-aiheista;
- lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan saamiselle tiettyjä ehtoja, joihin kuuluvat esimerkiksi suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitetut kirjeet, määräaikaisten turvallisuuskatsausten tihentäminen vuosittaisiksi ja riskiä vähentävien toimenpiteiden tehon seuranta lääkkeidenkäyttötutkimuksen avulla.

lääkevalmistekomitea suosittelee dekratsoksaania sisältävien lääkevalmisteiden (ks. liite I) myyntilupaan liittyvien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty liitteessä III. Lääkevalmistekomitea suosittelee myös liitteessä IV määritettyjä myyntilupaan liittyviä ehtoja.