

II. MELLÉKLET

AZ EMA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Tudományos következtetések

A dexrazoxan tartalmazó gyógyszerek tudományos értékelésének átfogó összegzése (lásd az I. mellékletet)

A dexrazoxan engedélyezése Európában kölcsönös elismerési (MR), decentralizált és nemzeti eljárásokon keresztül történik az antraciklin (doxorubicin vagy epirubicin) által okozott kardiotoxicitás megakadályozása érdekében. Az Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) értékelése során aggályok merültek fel második malignus tumorok (SMN) kialakulásának megnövekedett kockázatával kapcsolatosan, különösen a szakirodalomban leírt vizsgálatokban járóbetegeknél megfigyelt akut mieloid leukémia (AML)/mielodiszplázias szindróma (MDS) és szolid tumorok jelentkezésével összefüggésben. Járóbetegeknél továbbá mieloszuppresszió és fertőzés fokozott kockázatát is megfigyelték. Ráadásul aggályok merültek fel a dexrazoxan potenciális karcinogén/leukémiát kiváltó kockázatát illetően, tekintve, hogy a dexrazoxan topoizomeráz-II-gátló hatással rendelkező, közismerten citotoxikus hatóanyag. További aggályokat vetett fel az a tény, hogy a razoxan (S(+))dexrazoxan és R(-)levrazoxan racém keveréke) klinikai vizsgálatait AML-lel kapcsolatos biztonsági kockázatok miatt felfüggesztették.

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatok alátámasztják a dexrazoxan hatásosságát az antraciklin-kardiotoxicitás megakadályozásában. A felnőtteken folytatott vizsgálatok többségét emlőrákban szenvedő betegek körében végezték. Különösen három, az Európai Unióban és az Egyesült Államokban folytatott nyílt, randomizált vizsgálat, valamint két, az USA-ban végzett placebo-kontrollos vizsgálat mutatta ki, hogy a dexrazoxan szignifikáns mértékben csökkentette emlőrákban szenvedő, doxorubicinnel kezelt betegeknél a szívproblémák (főleg a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) lecsökkenése) bekövetkezésének gyakoriságát. A vizsgálatok további elemzése során szignifikáns csökkenést mutattak ki a kongesztív szívelégtelenség (CHF) bekövetkezésének gyakorisága és a bekövetkezett esetek súlyossága tekintetében is. A dexrazoxan epirubicin-kardiotoxicitás megakadályozásában betöltött szerepének tanulmányozására szintén végeztek klinikai vizsgálatokat, amelyek a szívproblémák (főleg az LVEF lecsökkenése) bekövetkezésének csökkenéséről számoltak be a dexrazoxannal és epirubicinnel kezelt betegeknél a kizárólag epirubicinnel kezelt betegek csoportjához képest.

A dexrazoxan alkalmazása antraciklin-kemoterápiával kombináltan indikált, így a mieloszuppresszív hatások dexrazoxan alkalmazásával összefüggő kockázata hozzáadódhat a kemoterápia hasonló kockázataihoz, ami megnöveli a súlyos fertőzések kialakulásának esélyét. A súlyos fertőzések mellett az egyéb fontos potenciális biztonságossági kockázatok közé tartozik a magasabb halálozási arány, amelyet egyes vizsgálatokban a dexrazoxannal kombinált kemoterápiával kezelt betegeknél figyeltek meg a kizárólag kemoterápiával kezelt betegekhez képest; ezenkívül bizonyos tények arra utalnak, hogy a készítmény befolyásolhatja az antraciklin hatásosságát. Ritka nemkívánatos hatásként azonosították továbbá az AML kialakulását is.

Az Onkológiai Tudományos Tanácsadó Csoporttal (SAG) folytatott konzultációt követően a CHMP egyetértett azzal, hogy a terápiás indikációt az előzetesen 300 mg/m² kumulatív dózissal doxorubicinnel vagy előzetesen 540 mg/m² kumulatív dózissal epirubicinnel kezelt felnőtt emlőrákos betegekre kell korlátozni, amennyiben további antraciklinkezelés szükséges. A CHMP javasolta továbbá, hogy a dexrazoxan ne lehessen kiegészítő emlőrák-terápiával vagy kuratív célú kemoterápiával kombináltan alkalmazni. Figyelembe véve a megfigyelt kockázatokat – köztük a placebo-kontrollos, 20:1 dexrazoxan:doxorubicin dózisarányt alkalmazó amerikai vizsgálatokban jelentett mieloszuppressziót és magas korai mortalitást –, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a dexrazoxan dózisának csökkentése várhatóan kedvező hatású lesz a dózissal kapcsolatos biztonsági problémák tekintetében. Ezt a véleményt az Onkológiai Tudományos Tanácsadó Csoport is osztotta, ezért a CHMP olyan ajánlást bocsátott ki, amely szerint a dexrazoxan:doxorubicin arányt 20:1-ről 10:1-re kell csökkenteni, míg a 10:1-es dexrazoxan:epirubicin dózisarányon nem változtattak.

A dexrazoxan járóbetegek körében történő alkalmazása tekintetében a CHMP a dexrazoxan hatásosságára vonatkozó adatokat igen korlátozottnak ítélte, mivel mindössze egy megfelelő méretű, randomizált, a troponin T-t kiegészítő végpontként alkalmazó vizsgálat áll rendelkezésre. Bár egy

korábbi tanulmányban a troponin T szintjére kifejtett szignifikáns hatást figyeltek meg, ennek klinikai előnyeire egy öt éves, közepes utánkövetési időszakot követő újabb elemzés nem talált bizonyítékot. A gyermekkori Hodgkin-kórral és az akut limfoid leukémiával (ALL) kapcsolatosan végzett két széles körű, randomizált, nyílt vizsgálatban a második primer malignus daganatok (főleg az AML és az MDS) előfordulása háromszoros növekedést mutatott dexrazoxannal kezelt betegek esetén a kontrollcsoporthoz képest. Hodgkin-kórban szenvedő járóbetegek vizsgálata egyéb típusú toxicitások – köztük grade 4 neutropénia, grade 3/4 trombocitopénia, grade 3/4 szepszis és grade 3/4 pulmonáris toxicitás – kockázatának szignifikáns megemelkedését mutatta ki a kontrollcsoporthoz képest. A fentieken kívül szolid tumorok kialakulásának fokozott kockázatára utaló jeleket is észleltek. Az adott betegpopuláció esetében tapasztalt hatásosságról rendelkezésre álló adatok korlátozott mivolta, valamint a megfigyelt biztonságossági kockázatok miatt a Bizottság ellenjavallja a gyermekeknél és 18 éven aluli serdülőknél történő alkalmazást.

A CHMP úgy döntött, hogy a javasolt változtatásokról közvetlen tájékoztató levél (DHPC) útján nyújt megfelelő tájékoztatást az egészségügyi szakembereknek. További kockázatsökkentő intézkedésként a PSUR-ciklus egy évre rövidül, és gyógyszerhasználati esettanulmány keretében végzik el a kockázatsökkentő intézkedések eredményességének nyomon követését.

Az alkalmazási előírás és a beteg tájékoztató módosításának indokolása

Mivel:

- a Bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében a dexrazoxant tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott betérjesztést;
- a Bizottság áttekintett minden rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak (MAH) válaszait és az Onkológiai Tudományos Tanácsadó Csoport következtetését;
- a Bizottság mérlegelte, hogy az antraciklin (doxorubicin és epirubicin) által okozott kardiotoxicitás megelőzésére alkalmazott dexrazoxan előny-kockázati profilja a minimális előzetes kumulatív dózisú antraciklinkezelésben már részesült, előrehaladott és/vagy áttétes emlőrákban szenvedő felnőtt betegek esetében kedvező; ennek megfelelően a CHMP az indikáció korlátozását javasolta;
- a Bizottság a megfigyelt biztonsági kockázatokra, köztük a mieloszuppresszióra való tekintettel ajánlotta továbbá a dexrazoxan:doxorubicin dózisarányának csökkentését;
- a Bizottság úgy ítélte meg, hogy a dexrazoxan alkalmazása gyermekeknél és 18 éven aluli serdülőknél második primer malignus daganatok kialakulásához vezethet, ezért az alkalmazás ez esetben ellenjavallt;
- a Bizottság a forgalomba hozatali engedély kiadásának feltételekhez kötését javasolta, beleértve az egészségügyi szakemberek tájékoztató levelek (DHPC) útján történő közvetlen tájékoztatását, a PSUR-ciklus egy évre történő rövidítését, valamint a kockázatsökkentő intézkedések gyógyszerhasználati esettanulmány keretében történő nyomon követését,

a CHMP javasolja módosítani a dexrazoxant tartalmazó gyógyászati termékek forgalomba hozatali engedélyeinek kiadási feltételeit (lásd I. melléklet): az alkalmazási előírás és beteg tájékoztató vonatkozó szakaszait a III. melléklet tartalmazza. A CHMP ajánlja továbbá a forgalomba hozatali engedély kiadásának a IV. mellékletben foglalt feltételekhez kötését.