

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKAITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksrazoksano (žr. I priedą), mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Pagal antraciklinų (doksorubicino ar epirubicino) toksinio poveikio širdžiai prevencijos indikaciją vartojamo deksrazoksano rinkodaros Europoje teisė suteikta pagal savitarpio pripažinimo, decentralizuotą ir nacionalines procedūras.

Periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PSUR) vertinimo metu iškilo abejonių dėl padidėjusios antrų piktybinių neoplazmų (APN), ypač ūminės mieloleukemijos (ŪML)/mielodisplastinio sindromo (MDS) ir solidinių navikų, nustatytų vaikams literatūroje aprašomų tyrimų metu, rizikos. Vaikų populiacijoje taip pat nustatyta padidėjusi mielosupresijos ir infekcijos rizika. Be to, iškilo abejonių dėl deksrazoksano, kuris yra žinomas citotoksinis vaistas, slopinantis topoizomerazės II veikimą, keliamos galimos vėžio/leukemijos rizikos. Tai, kad razoksano (S(+))deksrazoksano ir R(-) levrazoksano racemato) klinikiniai tyrimai buvo nutraukti dėl su ŪML susijusių rūpestį keliančių saugumo klausimų, tik dar labiau sustiprino abejones.

Deksrazoksano veiksmingumą siekiant išvengti antraciklinų toksinio poveikio širdžiai patvirtina turimi klinikinų tyrimų duomenys. Dauguma tyrimų su suaugusiais atlikti tiriant krūties vėžiu sergančias pacientes. Iš trijų ES ir JAV atliktų atvirų atsitiktinės atrankos tyrimų ir dviejų JAV atliktų placebo kontroliuojamų tyrimų matyti, kad vartojant deksrazoksaną reikšmingai sumažėjo širdies reiškinių (visų pirma kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimo atveju) tarp doksorubicinu gydytų krūties vėžiu sergančių pacientų. Atlikus papildomą šių tyrimų analizę taip pat nustatyta, kad vartojant deksrazoksaną reikšmingai sumažėjo kongestinio širdies nepakankamumo (KŠN) atvejų ir KŠN reiškinių sunkumas. Deksrazoksano poveikis siekiant išvengti epirubicino toksinio poveikio širdžiai taip pat buvo tiriamas atliekant klinikinius tyrimus, kuriais nustatyta, kad deksrazoksanu ir epirubicinu gydytiems pacientams pasireiškė mažiau širdies reiškinių (visų pirma nustatyta mažiau KSIF sumažėjimo atveju), nei gydytiems vienu epirubicinu.

Gydymas deksrazoksanu skiriamas kartu su antraciklinų chemoterapija, taigi kartu gali iškilti ir chemoterapijos sukeliamų nepageidaujamų reiškinių, ir mielosupresinio poveikio rizika, todėl padidėja rimtų infekcijų pavojus. Be rimtų infekcijų gali iškilti ir kitų su saugumu susijusių pavojų – atliekant kai kuriuos tyrimus, pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas deksrazoksanu ir chemoterapija, nustatyta daugiau mirties atvejų nei pacientų, kuriems taikyta viena chemoterapija, grupėje, be to, surinkta galimo poveikio antraciklino veiksmingumui įrodymų. ŪML taip pat buvo viena iš nedažnai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų.

Pasikonsultavęs su mokslinių konsultacijų onkologijos klausimais grupe, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) sutiko, kad terapinę indikaciją reikėtų patikslinti ir deksrazoksaną skirti tik suaugusioms krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms anksčiau sulašinta kumuliacinė 300 mg/m² doksorubicino dozė arba kumuliacinė 540 mg/m² epirubicino dozė, kai būtinas tolesnis gydymas antraciklinais. CHMP taip pat rekomendavo nevartoti deksrazoksano, kai taikoma papildoma krūties vėžio terapija arba chemoterapija, kuria numatoma išgydyti ligą. Be to, atsižvelgdamas į JAV atliktų placebo kontroliuojamų tyrimų metu nustatytą nepageidaujamų reiškinių, įskaitant mielosupresiją ir pernelyg didelį ankstyvą mirtingumą, riziką, deksrazoksaną ir doksorubiciną vartojant santykiu 20:1, CHMP nusprendė, kad deksrazoksano dozės sumažinimas turėtų padėti išspręsti su doze susijusius saugumo klausimus. Tokia pat buvo ir mokslinių konsultacijų onkologijos klausimais grupės nuomonė, todėl CHMP rekomendavo deksrazoksano ir doksorubicino dozių santykį sumažinti nuo 20:1 iki 10:1. Deksrazoksano ir epirubicino dozių santykis liko toks pat – 10:1.

Dėl deksrazoksano vartojimo vaikų populiacijoje – CHMP nusprendė, kad turimų duomenų apie deksrazoksano veiksmingumą labai nedaug, kadangi buvo atliktas tik vienas tinkamo dydžio atsitiktinės atrankos tyrimas, kurio metu troponinas T naudotas kaip pakaitinis kritinis atskaitos taškas (angl. *surrogate endpoint*). Nors išankstinėje ataskaitoje nustatytas reikšmingas poveikis troponino T koncentracijai, po vidutinio 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpio parengtoje atnaujintoje analizėje nepateikta jokių klinikinės naudos įrodymų. Atlikus du didelius, atsitiktinės atrankos atvirus vaikų Hodžkino ligos ir ūminės limfoblastinės leukemijos tyrimus, deksrazoksanu gydytų pacientų grupėje

nustatyta tris kartus daugiau antros pirminės piktybinės ligos (ypač ŪML ir MDS) atvejų nei kontrolinėje grupėje. Reikšmingai didesnė (nei kontrolinėje grupėje) kitų toksinio poveikio reiškinių rizika nustatyta ir atliekant Hodžkino liga sergančių vaikų tyrimą; nustatyti šie toksinio poveikio reiškiniai: IV laipsnio neutropenija, III–IV laipsnio trombocitopenija, III–IV laipsnio sepsis ir III–IV laipsnio toksinis poveikis plaučiams. Be to, pastebėta padidėjusios solidinių navikų rizikos pažymių. Atsižvelgdamas į negausius duomenis apie preparato veiksmingumą šioje pacientų populiacijoje ir nustatytus rūpestį keliančius saugumo klausimus, komitetas rekomendavo šio vaistinio preparato vartojimą vaikų ir paauglių iki 18 metų amžiaus grupėje įtraukti į kontraindikacijų sąrašą.

CHMP nusprendė, kad siekiant tinkamai informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie rekomenduojamus pakeitimus reikėtų išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (TPSPS). Įgyvendinant papildomas rizikos mažinimo priemones, PSUR pateikimo ciklas bus sutrumpintas iki vienerių metų, o rizikos mažinimo priemonių veiksmingumas bus patikrintas atliekant vaisto vartojimo tyrimą.

Preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksrazoksano;
- komitetas atsižvelgė į visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros teisės turėtojų atsakymus ir mokslinių konsultacijų onkologijos klausimais grupės išvadą;
- komitetas nusprendė, kad deksrazoksano naudos ir rizikos santykis siekiant išvengti antraciklinų (doksorubicino ir epirubicino) toksinio poveikio širdžiai išlieka palankus gydant progresavusiu ir (arba) metastazavusiu krūties vėžiu sergančias pacientes, kurioms anksčiau sulašinta mažiausia kumuliacinė antraciklinų dozė; todėl CHMP rekomendavo atitinkamai patikslinti šią indikaciją;
- komitetas taip pat rekomendavo siekiant tinkamai atsižvelgti į nustatytus su saugumu susijusius pavojus, įskaitant mielosupresiją, sumažinti deksrazoksano ir doksorubicino santykį;
- komitetas nusprendė, kad deksrazoksano vartojimas vaikų ir paauglių iki 18 metų amžiaus grupėje susijęs su antromis pirminėmis piktybinėmis ligomis, todėl jo vartojimą šioje amžiaus grupėje reikėtų įtraukti į kontraindikacijų sąrašą;
- komitetas rekomendavo nustatyti rinkodaros teisės sąlygas, įskaitant reikalavimą išplatinti TPSPS, sutrumpinti PSUR pateikimo ciklą iki vieno metų ir patikrinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą vaisto vartojimo tyrimu.

CHMP rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksrazoksano (žr. I priedą) ir kurių susiję preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, rinkodaros teisės sąlygas. CHMP taip pat rekomenduoja nustatyti IV priede nurodytas rinkodaros teisių sąlygas.