

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMA

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających deksrazoksan (patrz Aneks I)

Deksrazoksan został zatwierdzony w Europie w drodze procedury wzajemnego uznania, procedury zdecentralizowanej i procedur krajowych, w zapobieganiu kardiotoxyczności wywołanej stosowaniem antracykliny (doksorubicyny lub epirubicyny).

Podczas oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) wniesiono zastrzeżenia dotyczące zwiększonego ryzyka rozwoju drugiego nowotworu złośliwego, zwłaszcza ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myelogenous leukaemia, AML) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) i guzów litych u dzieci, czego dowodzą opisywane w piśmiennictwie badania. U dzieci obserwowano także zwiększone ryzyko supresji szpiku kostnego i zakażenia. Ponadto pojawiły się zastrzeżenia dotyczące możliwego ryzyka rakotwórczego/białaczkotwórczego powodowanego przez deksrazoksan, który jest znanym środkiem cytotoksycznym hamującym aktywność topoizomazy II. Jednocześnie badania kliniczne nad razoksanem (mieszaniną racemiczną S(+) deksrazoksanu i R(-) lewrazoksanu) zostały zawieszone z przyczyn bezpieczeństwa mających związek z AML.

Skuteczność deksrazoksanu w zapobieganiu kardiotoxyczności antracykliny znajduje poparcie w dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych. Większość badań u osób dorosłych zostało przeprowadzonych u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego. W szczególności w trzech badaniach z randomizacją prowadzonych metodą otwartej próby przeprowadzonych w UE i USA i w dwóch badaniach z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w USA wykazano istotny wpływ deksrazoksanu zmniejszający częstość występowania zdarzeń sercowych (głównie spadku frakcji wyrzutowej lewej komory – LVEF) u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego leczonych doksorubicyną. Analiza danych z tych badań wskazała także na istotne zmniejszenie liczby oraz nasilenia zdarzeń w postaci zastoinowej niewydolności serca. W badaniach klinicznych oceniono także znaczenie deksrazoksanu w zapobieganiu kardiotoxyczności epirubicyny. U pacjentów leczonych deksrazoksanem w skojarzeniu z epirubicyną wykazano zmniejszenie liczby zdarzeń sercowych (głównie spadek frakcji wyrzutowej lewej komory) w porównaniu z epirubicyną stosowaną w monoterapii.

Deksrazoksan jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą antracyklinę, a więc ryzyko wpływu supresyjnego na szpik kostny w połączeniu z wpływem chemioterapii zwiększa ryzyko rozwoju poważnych zakażeń. Oprócz poważnych zakażeń innymi istotnymi potencjalnymi zagrożeniami bezpieczeństwa są: możliwy wpływ na skuteczność antracykliny oraz częstsze występowanie zgonów obserwowane w niektórych badaniach w grupach leczonych deksrazoksanem i poddanych chemioterapii w porównaniu z grupami, w których stosowano tylko chemioterapię. AML także uznano za niezbyt często występujące działanie niepożądane.

Po konsultacjach z Naukową Grupą Doradczą ds. Onkologii CHMP uznał, że wskazanie do stosowania należy ograniczyć do leczenia dorosłych pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego, które otrzymały wcześniej dawkę łączną 300 mg/m² doksorubicyny lub dawkę łączną 540 mg/m² epirubicyny i wymagają dalszego leczenia antracykliną. Według zaleceń CHMP nie należy również stosować deksrazoksanu w skojarzeniu z leczeniem uzupełniającym w przypadkach raka gruczołu piersiowego lub z chemioterapią o działaniu leczniczym. Ponadto według CHMP zmniejszenie dawki deksrazoksanu może mieć korzystny wpływ na zależne od dawki kwestie bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę obserwowane zagrożenia, takie jak supresja szpiku kostnego i nadmierna wczesna umieralność zgłaszane w badaniach z grupami kontrolnymi przeprowadzonych w USA, w których stosowano deksrazoksan i doksorubicynę w dawkach w stosunku 20:1. Pogląd ten podzielili członkowie Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii i dlatego CHMP zalecił zmniejszenie stosunku dawek deksrazoksanu do doksorubicyny z 20:1 do 10:1. Stosunek dawek deksrazoksanu do epirubicyny pozostał niezmieniony i wynosi 10:1.

Według CHMP w przypadku terapii deksrazoksanem u dzieci dane dotyczące skuteczności deksrazoksanu są bardzo ograniczone, ponieważ dostępne jest tylko jedno randomizowane badanie

o odpowiednim rozmiarze, w którym stosowano troponinę T jako zastępczy „surogaty” punkt końcowy. Choć we wczesnym raporcie obserwowano istotny wpływ na stężenie troponiny T, w uaktualnionej analizie po średnim 5-letnim okresie obserwacji nie ma dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną. W dwóch dużych randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą otwartej próby dotyczących choroby Hodgkina i ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) u dzieci zgłoszono trzykrotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów złośliwych (w szczególności AML i MDS) u pacjentów leczonych deksrazoksanem w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu z udziałem dzieci z chorobą Hodgkina zaobserwowano także istotne zwiększenie ryzyka innych działań toksycznych w porównaniu z grupami kontrolnymi i były to: neutropenia 4 stopnia, małopłytkowość 3/4 stopnia, posocznica 3/4 stopnia i toksyczny wpływ na układ oddechowy 3/4 stopnia. Ponadto zauważono zwiększone ryzyko powstawania guzów litych. Na podstawie ograniczonych danych dotyczących skuteczności leczenia w tej populacji pacjentów i obserwowanych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa Komitet zalecił przeciwwskazanie do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18. roku życia.

Według CHMP w celu odpowiedniego poinformowania pracowników służby zdrowia o zalecanych zmianach należy rozesłać bezpośrednie pismo informacyjne. Dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka będą: skrócenie cyklu składania raportów PSUR do jednego roku i monitorowanie skuteczności środków minimalizacji ryzyka za pomocą badania dotyczącego stosowania leku.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- Komitet ocenił procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami dotyczącej produktów leczniczych zawierających deksrazoksan;
- Komitet wziął pod uwagę wszystkie dostępne dane, w tym odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych i wnioski Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii;
- Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania deksrazoksanu w zapobieganiu kardiotoxyczności wywołanej przez stosowanie antracyklin (doksorubicyny i epirubicyny) pozostaje korzystny u dorosłych pacjentek z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem piersi, które otrzymały wcześniej minimalną dawkę nasycającą antracykliny. Z tego powodu CHMP zalecił jednocześnie ograniczenie wskazania do stosowania.
- Komitet zalecił także zmniejszenie stosunku dawek deksrazoksanu do doksorubicyny, aby należycie uwzględnić obserwowane zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa, takie jak supresja szpiku kostnego;
- Komitet uznał, że stosowanie deksrazoksanu u dzieci i młodzieży do 18. roku życia powinno być przeciwwskazane, gdyż ma związek z rozwojem drugich pierwotnych nowotworów złośliwych;
- Komitet zalecił następujące warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: bezpośrednie komunikaty informacyjne do pracowników służby zdrowia, skrócenie okresu składania raportów PSUR do jednego roku i monitorowanie skuteczności środków minimalizacji ryzyka za pomocą badania dotyczącego stosowania leku;

CHMP zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających deksrazoksan (patrz Aneks I), dla których odpowiednie punkty charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zostały zestawione w Aneksie III. CHMP ustalił także warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, które zostały przedstawione w Aneksie IV.