

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Vepesid zawiera etopozyd, półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny, która rozrywa podwójne łańcuchy DNA poprzez interakcję z topoizomerazą DNA typu II lub poprzez tworzenie wolnych rodników. Vepesid jest dostępny w postaci kapsułek 50 mg i 100 mg do podania doustnego. Etopozyd stosuje się w leczeniu różnych chorób neoplastycznych. W Europie produkt został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Holandii dnia 29 maja 1981 r. Produkt został następnie dopuszczony do obrotu w Austrii, Belgii, Niemczech, Danii, Estonii, Hiszpanii, Finlandii, Chorwacji, Irlandii, we Włoszech, w Luksemburgu, Norwegii, Rumunii, Szwecji, Słowenii i w Zjednoczonym Królestwie.

Vepesid i nazwy produktów związanych umieszczono na liście produktów na potrzeby harmonizacji charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), sporządzonej przez Grupę Koordynacyjną ds. Wzajemnego Uznawania i Procedur Zdecentralizowanych dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ww. produktu leczniczego w dniu 14 października 2015 r. Komisja Europejska powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/ Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej dotyczącej Vepesidu (i nazw produktów związanych), zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP**

Ocenie poddano następujące wskazania z sekcji 4.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- rak jąder, nawracający lub oporny na leczenie
- drobnokomórkowy rak płuca
- chłoniak ziarniczny
- chłoniak nieziarniczny
- ostra białaczka szpikowa
- rak jajnika: nienabłonkowy rak jajnika oraz rak jajnika platynooporny/nawrotowy.

Jeżeli chodzi o sposób podawania, to wszystkie 17 ChPL podają w punkcie 4.2, że dawka doustna kapsułek etopozydu wynika z zalecanej dawki dożylniej, i zawierają informacje na temat konieczności uwzględnienia biodostępności przy ustalaniu dawki, ponieważ jest ona różna u różnych pacjentów. Punkt dotyczący dawkowania u pacjentów dorosłych zawiera szczegółowe informacje na temat monoterapii, leczenia skojarzonego, alternatywnego schematu dawkowania i dostosowania dawkowania w przypadku niskiej liczby neutrofilii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Vepesidu i nazw produktów związanych u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

W oparciu o dane na temat biodostępności<sup>[1][2]</sup> zalecana dawka doustna wynosi od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup>/dobę w dniach 1-5 w cyklu 21 lub 28-dniowym; lub 200 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez trzy dni (najczęściej dni 1-3 lub dni 1, 3 i 5) w cyklu 21 lub 28-dniowym.

Dostępne dane na temat skuteczności etopozydu w różnych wskazaniach opierają się głównie na badaniach, w których etopozyd był stosowany dożylnie. Stwierdzono, że po podaniu doustnym zmienność ekspozycji na lek u jednego pacjenta (tj. pomiędzy cyklami) jest znacznie większa niż po podaniu dożylnym. Współczynnik zmienności wynosi około 30% dla podania doustnego w

<sup>1</sup> Hande KR, Krozely MG, Greco FA et al. Bioavailability of Low-Dose Oral Etoposide. J Clin Oncol 1993;11:374-377

<sup>2</sup> Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al. Cancer 1999;67:231-244.

porównaniu z 10% dla podania dożylnego (zmiennosc pomiędzy pacjentami jest zbliżona dla podania dożylnego i doustnego i wynosi 30-40%).

Większa zmienność ekspozycji u jednego pacjenta może prowadzić do większej zmienności zależności dawka-odpowiedź, prowadząc do większej zmienności wrażliwości pacjentów na toksyczność związaną z leczeniem pomiędzy cyklami, potencjalnie wpływając na ogólną skuteczność leczenia u niektórych pacjentów. Dlatego krytycznie ważne jest, aby starannie rozważyć korzyści podania drogą doustną w świetle niekorzystnego zwiększenia zmienności ekspozycji u jednego pacjenta po podaniu doustnym, co należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta. Jest to szczególnie istotne w przypadku leczenia, którego celem jest całkowite wyleczenie (np. rak jąder). Z tego względu CHMP postanowił włączyć do pkt 4.2 i 4.4 dodatkowe informacje dla lekarzy na temat potencjalnych niekorzystnych skutków podawania etopozydu drogą doustną w porównaniu z podaniem dożylnym.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek CHMP uzgodnił, że nie zaleca się zmniejszenia dawki, jeżeli klirens kreatyniny wynosi  $> 50$  ml/min, zgodnie z dostępnymi danymi badawczymi<sup>[3][4][5][6][7]</sup>. W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny (CrCl) 15-50 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki o 25%. Podmiot odpowiedzialny omówił również zmniejszenie dawki u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (CrCl  $< 15$  ml/min). Dane literaturowe dotyczące pacjentów dializowanych, u których CrCl wynosi mniej niż 15 ml/min, zdecydowanie wskazują na konieczność dalszego zmniejszenia dawki u takich pacjentów, za Inoue et al. (2004)<sup>[8]</sup>. Jest to przedmiotem ostrzeżenia w pkt 4.2 ChPL.

Uzgodniono dodanie informacji na temat nadwrażliwości i równoległego stosowania żywych szczepionek w pkt 4.3 ChPL dotyczącym przeciwwskazań, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL. W szczególności, w odniesieniu do równoległego stosowania żywych szczepionek, immunosupresja stanowi częste działanie uboczne etopozydu, wymienione jako bardzo częste w ChPL. Karmienie piersią uwzględniono jako przeciwwskazanie, z uwagi na możliwość zastąpienia mleka matki mlekiem modyfikowanym.

Ujednolicono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w pkt 4.4, uwzględnione już w części lub większości krajowych ChPL: zmienność u jednego pacjenta, zahamowanie czynności szpiku kostnego, białaczka wtórna, nadwrażliwość, odczyn w miejscu podania, niskie stężenie albumin w surowicy krwi, zaburzenia czynności nerek i wątroby, zespół rozpadu guza i możliwe działanie mutagenne.

W pkt 4.5 ujednoliconego tekstu ChPL zachowano interakcje udokumentowane w większości aktualnych krajowych ChPL.

Jeżeli chodzi o pkt 4.6 ChPL dotyczący płodności, ciąży i laktacji, dodano informacje przeznaczone dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczące antykoncepcji u mężczyzn i kobiet. Punkt dotyczący ciąży dostosowano do odpowiednich wytycznych<sup>[9]</sup>. Jeżeli chodzi o laktację, to została uwzględniona w przeciwwskazaniach, ponieważ etopozyd przenika do mleka kobiecego (Medications and Mothers' Milk (Leki i mleko kobiece): Thomas W. Hale). Tekst dotyczący karmienia piersią został

<sup>3</sup> Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982;33:223-238.

<sup>4</sup> Arbus SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

<sup>5</sup> Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

<sup>6</sup> Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995;21:33-64.

<sup>7</sup> Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, rozdział 15, ss.251-269.

<sup>8</sup> Inoue, A. et al. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004)].

<sup>9</sup> Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

odpowiednio zmieniony. CHMP zauważył również, że etopozyd może zmniejszać płodność u mężczyzn. W punkcie dodano informację na temat możliwości zakonserwowania nasienia.

W pozostałych punktach ChPL wprowadzono niewielkie zmiany. Zmiany wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego zostały w stosowanych przypadkach systematycznie odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże większość punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym. Zmiany w ChPL istotne dla użytkownika uwzględniono także w ulotce dla pacjenta i zostały one zaaprobowane przez CHMP.

#### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- celem procedury arbitrażowej było ujednolicenie informacji o produkcie;
- Informacja o produkcie zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny została oceniona na podstawie dołączonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu;
- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Vepesid (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach informacji o produkcie;
- Komitet przeanalizował całość danych uzasadniających zaproponowane ujednolicenie informacji o produkcie przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny;
- Komitet zaakceptował ujednoliconą informację o produkcie dla leku Vepesid i nazw produktów związanych.

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Vepesid i nazw produktów związanych (patrz aneks I), dla których druki informacyjne przedstawiono w aneksie III.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Vepesid i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.