

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo deksrazoksan (glejte Dodatek I)

Deksrazoksan je v Evropi odobren po postopkih z medsebojnim priznavanjem, decentraliziranih in nacionalnih postopkih za preprečevanje kardiotoksičnosti, povzročene z antraciklini (doksorubicinom ali epirubicinom).

Med vrednotenjem z zadnjimi podatki dopolnjenega rednega poročila o varnosti zdravila (PSUR) so se pojavili zadržki glede povečanega tveganja sekundarnih malignih novotvorb, zlasti akutne mielogene levkemije (AML)/mielodisplastičnega sindroma (MDS) in čvrstih tumorjev pri pediatričnih bolnikih, ki so jih opazovali v študijah iz literature. Pri pediatričnih bolnikih so ugotovili tudi povečano tveganje mielosupresije in okužbe. Poleg tega so se pojavili zadržki glede morebitnega tveganja kancerogenega/levkemogenega delovanja deksrazoksana, ki je znano citotoksično sredstvo, ki zavira topoizomerozo II. Zadržke je okrepilo dejstvo, da so bila klinična preskušanja razoksana (racemna zmes S(+)-deksrazoksana in R(-) levrazoksana) zaustavljena zaradi varnostnih zadržkov v zvezi z AML.

Razpoložljivi podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo učinkovitost deksrazoksana pri preprečevanju kardiotoksičnosti antraciklina. Večino študij pri odraslih so opravili pri bolnikih z rakom dojke. Zlasti so tri odprte randomizirane študije, opravljene v EU in ZDA, ter dve s placebom nadzorovani študiji, opravljene v ZDA, pokazale, da je deksrazoksan bistveno zmanjšal pojavnost srčnih dogodkov (zlasti upad iztisnega deleža levega prekata – LVEF) pri bolnikih z rakom dojke, zdravljenih z doksorubicinom. Podanalize teh študij so pokazale tudi bistveno zmanjšanje dogodkov kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in zmanjšanje resnosti teh dogodkov. Vlogo deksrazoksana pri preprečevanju kardiotoksičnosti epirubicina so raziskovali tudi v kliničnih študijah, v katerih so poročali o zmanjšani pojavnosti srčnih dogodkov (predvsem upadu LVEF) pri bolnikih, zdravljenih z deksrazoksanom in epirubicinom, v primerjavi z epirubicinom kot samostojnim zdravilom.

Deksrazoksan je indiciran v kombinaciji z antraciklinsko kemoterapijo, tveganje mielosupresivnih učinkov pa lahko prispeva k učinkom kemoterapije, kar poveča tveganje pojava resnih okužb. Poleg resnih okužb so druga pomembna morebitna varnostna tveganja večja pojavnost smrtnih primerov v določenih študijah v skupinah, zdravljenih s kombinacijo deksrazoksana in kemoterapije, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo s kemoterapijo, in dokaz morebitne interference z učinkovitostjo antraciklina. Kot občasen neželeni učinek je bila ugotovljena tudi AML.

Po posvetovanju z znanstveno-svetovalno skupino (SAG) za onkologijo se je CHMP strinjal, da je treba terapevtske indikacije omejiti na odrasle bolnike z rakom dojke, ki so predhodno prejeli kumulativni odmerek doksorubicina 300 mg/m² ali kumulativni odmerek epirubicina 540 mg/m² in potrebujejo dodatno zdravljenje z antraciklini. CHMP je dodatno opozoril, da se deksrazoksan ne sme uporabljati v kombinaciji z adjuvantnim zdravljenjem raka dojke ali kemoterapijo z namenom zdravljenja. Poleg tega je CHMP ob upoštevanju ugotovljenega tveganja, vključno z mielosupresijo in čezmerno zgodnjo smrtnostjo, o katerih so poročali v ameriških s placebom nadzorovanih študijah z razmerjem odmerkov med deksrazoksanom in doksorubicinom 20 : 1, menil, da se pričakuje, da bo imelo zmanjšanje odmerka deksrazoksana ugoden učinek na vprašanja glede varnosti odmerka. S tem se je strinjala znanstveno-svetovalna skupina za onkologijo, zato je CHMP priporočil zmanjšanje razmerja med deksrazoksanom in doksorubicinom iz 20 : 1 na 10 : 1. Razmerje odmerkov med deksrazoksanom in epirubicinom je ostalo nespremenjeno, tj. 10 : 1.

CHMP je v zvezi z uporabo deksrazoksana pri pediatričnih bolnikih menil, da je razpoložljivih podatkov o učinkovitosti deksrazoksana zelo malo ter da je na voljo le ena primerno velika randomizirana študija, v kateri so kot nadomestno končno točko uporabili troponin T. Čeprav so v zgodnjem poročilu ugotovili pomemben učinek na ravni troponina T, v posodobljeni analizi po petletnem spremljanju mediane niso dokazali klinične koristi. V dveh velikih randomiziranih odprtih študijah otroške Hodgkinove bolezni in akutne limfoblastne levkemije (ALL) so poročali o trikrat večji pojavnosti drugih primarnih malignih tvorbo (zlasti AML in MDS) pri bolnikih, zdravljenih z deksrazoksanom, v primerjavi s kontrolami. O bistveno večjem tveganju drugih toksičnosti v primerjavi s kontrolami so poročali tudi v študiji pri pediatričnih bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, in

sicer o nevtropeniji 4. stopnje, trombocitopeniji 3/4. stopnje, sepsi 3/4. stopnje in pljučni toksičnosti 3/4. stopnje. Poleg tega so ugotovili znake povečanega tveganja čvrstih tumorjev. Na podlagi omejene količine podatkov o učinkovitosti v tej populaciji bolnikov in ugotovljenih varnostnih zadržkov je Odbor priporočil kontraindiciranje uporabe pri otrocih in mladostnikih do 18. leta.

CHMP je menil, da je treba poslati neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, da bodo ustrezno obveščeni o priporočenih spremembah. V okviru dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja se bo cikel predložitve PSUR skrajšal na letno oddajo, spremljanje učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganja pa se bo izvedlo v obliki študije o uporabi zdravila.

Podlaga za dopnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo deksrazoksan.
- Odbor je upošteval vse razpoložljive podatke, vključno z odgovori imetnikov dovoljenja za promet z zdravili ter zaključkom znanstveno-svetovalne skupine za onkologijo.
- Odbor je menil, da razmerje med tveganji in koristmi deksrazoksana za preprečevanje kardiotoksičnosti, povzročene z antraciklini (doksorubicinom in epirubicinom), ostaja pozitivno pri odraslih bolnikih z napredujočim in/ali metastatskim rakom dojke, ki so že prejeli najmanjši kumulativni odmerek antraciklinov, zato je priporočil ustrezno omejitev indikacije.
- Odbor je tudi priporočil, naj se zmanjša razmerje med deksrazoksanom in doksorubicinom, da se upoštevajo ugotovljena varnostna tveganja, vključno z mielosupresijo.
- Odbor je menil, da je uporaba deksrazoksana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, povezana z drugimi primarnimi malignimi tvorbami, zato jo je treba kontraindicirati.
- Odbor je priporočil pogoje dovoljenja za promet, vključno z neposrednim obvestilom za zdravstvene delavce, skrajšanjem cikla predložitve PSUR na letno oddajo ter spremljanje učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganja v obliki študije o uporabi zdravila.

Odbor priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo deksrazoksan (glejte Dodatek I), katerih zadevna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so navedena v Dodatku III. CHMP priporoča tudi pogoje dovoljenj za promet z zdravili, kot so navedeni v Dodatku IV.