

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

**DCI – DEXRAZOXANO**

| Medicamento   | PVH | PVH com IVA | Titular de AIM      |
|---|-----|-------------|---------------------|
| <b>SAVENE</b>   | *   | *           | SpePharm Holding BV |
| 10 frascos para injetáveis, de pó e solvente para concentrado para solução para perfusão, doseados a 20 mg/ml |     |             |                     |

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

**Data de autorização de utilização** – 14-09-2010

**Duração da autorização de utilização** – 4 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de agosto

**Indicações terapêuticas constantes do RCM** - Tratamento do extravasamento da antraciclina em adultos.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O Savene é um medicamento com valor terapêutico acrescido no tratamento dos acidentes por extravasamento de antraciclina. Não existe alternativa terapêutica, já que é um medicamento órfão.

O custo da terapêutica com dexrazoxano é inferior ao custo da terapêutica associada à intervenção cirúrgica.

### 2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA<sup>1</sup>

Estão descritas na literatura duas propriedades farmacodinâmicas do dexrazoxano: o seu efeito antineoplásico e a sua utilização na prevenção da cardiotoxicidade da antraciclina.

O dexrazoxano possui dois mecanismos de ação principais:

1. Prevenção da cardiotoxicidade da antraciclina: a quelação do ferro, especialmente

através do seu metabolito de anel aberto, reduz o stress oxidativo radical livre dependente do ferro associado à cardiotoxicidade induzida pela antraciclina.

2. Efeito antineoplásico: inibição da topoisomerase II.

Desconhece-se até que ponto cada um destes mecanismos contribui para o efeito protetor contra a destruição de tecidos após o extravasamento da antraciclina.

A propriedade quelante é provavelmente também responsável por uma maior excreção urinária do ferro e do zinco e por uma menor concentração de cálcio no soro, tal como descrito por alguns estudos.

Os dados de eficácia seguintes referem-se ao Savene utilizado como tratamento para o extravasamento da antraciclina.

O programa clínico para o Savene (dexrazoxano) incluiu dois estudos abertos, de braço único, multicêntricos.

O objetivo global de cada ensaio foi investigar a eficácia do Savene intravenoso na prevenção das lesões tecidulares derivadas da antraciclina acidentalmente extravasada, evitando assim que os doentes viessem a ser sujeitos à excisão cirúrgica do tecido afetado que é normalmente realizada.

Devido à raridade da condição só foi possível utilizar dados históricos para fazer uma comparação (os quais demonstraram taxas cirúrgicas de 35-50%, chegando mesmo aos 100%, num determinado país, em casos comprovados por biópsia).

Em ambos os estudos, o regime da dosagem foi semelhante. O tratamento com Savene começou num período de 6 horas após o incidente e foi repetido decorridas 24 e 48 horas. A primeira e a segunda dose foram de 1.000 mg/m<sup>2</sup> e a terceira dose foi de 500 mg/m<sup>2</sup>.

Um requisito para a inclusão na componente de eficácia do estudo foi o de que o extravasamento da antraciclina estivesse comprovado por intermédio de microscopia de fluorescência de uma ou várias biópsias.

Os doentes com neutropenia e trombocitopenia > CTC de grau 1 não foram incluídos nos estudos clínicos.

No estudo **TT01** participaram e foram tratados com Savene 23 doentes. Dezoito desses doentes foram avaliados relativamente à eficácia e à segurança e os restantes cinco foram avaliados apenas em relação à

toxicidade. Nenhum dos doentes necessitou de intervenção cirúrgica.

No estudo **TT02**, participaram e receberam a primeira dose de Savene 57 doentes. 36 doentes foram avaliados relativamente à eficácia. Apenas um dos 36 doentes necessitou de cirurgia.

Em ambos os estudos, todos os doentes haviam recebido antraciclina. No geral, a antraciclina mais administrada foi a epirrubicina (56% dos doentes).

Não foi incluído na avaliação da eficácia qualquer doente com extravasamento por um cateter de acesso venoso central (CVAD).

Em ambos os estudos o tratamento com o dexrazoxano evitou o desenvolvimento de necroses, permitiu continuar o tratamento programado do cancro em grande parte dos doentes e reduziu a ocorrência de sequelas (verificaram-se apenas algumas sequelas ligeiras e de longo prazo).

O Savene é administrado apenas por via intravenosa.

Dados bibliográficos demonstram que a cinética sérica do dexrazoxano após administração intravenosa, segue um modelo aberto de dois compartimentos, independente do programado e da dose. Os volumes aparentes de distribuição são de 0,13-1,3 l/kg (média de 0,49 l/kg) O volume de distribuição é

independente da dose. As AUC foram proporcionais à dose. A distribuição pelos tecidos é rápida, com as taxas mais elevadas de precursor inalterado e de produto hidrolisado presentes no fígado e nos rins.

Cerca de 2% do dexrazoxano encontra-se ligado às proteínas.

**Biotransformação:** O dexrazoxano é submetido a uma hidrólise intracelular, começando pelos seus dois intermediários abertos de anel simples (B e C) e passando depois à sua forma aberta de anel duplo (ADR- 925), a qual tem uma estrutura similar ao EDTA e é um poderoso quelante do ferro e de catiões bivalentes em iões de cálcio.

**Eliminação:** O dexrazoxano apresenta uma cinética de eliminação bifásica. As meias-vidas de eliminação inicial (alfa) são de 0,18-1 h. (mediana de 0,34 h.) e as meias-vidas de eliminação terminal são de 1,9- 9,1 h (mediana de 2,8 h). A recuperação urinária total do dexrazoxano inalterado é de 34%-60%. A eliminação sistémica é independente da dose. A farmacocinética dos metabolitos deriva de um único estudo com cinco doentes. As meias-vidas médias de eliminação dos metabolitos abertos de anel simples B e C são de 0,9-3,9 h (n=5) e de 0,5-0,8 h (n=3), respetivamente. A meia-vida de eliminação do metabolito aberto de anel duplo ADR-925 não é fornecida na literatura. Relatórios indicam que o ADR-925 triplica nos primeiros 15 minutos após a perfusão de 1.500 mg/m<sup>2</sup> e permanece relativamente constante num determinado patamar durante 4 horas, diminuindo depois para cerca de metade, decorridas 24 horas. A eliminação pode ser inferior em doentes com uma eliminação baixa de creatinina.

Estudos *in vitro* efetuados ao dexrazoxano, quando testado em microssomas humanos, demonstraram uma estabilidade elevada do dexrazoxano, indicando que a ocorrência de um

metabolismo significativo através do citocromo P450 é improvável.

Não existem dados suficientes disponíveis para retirar conclusões definitivas em relação a fatores farmacocinéticos intrínsecos tais como a idade, o sexo, a raça e o peso. As variabilidades farmacocinéticas inter- e intraindividuais não foram estudadas de forma sistemática. Tendo por base um número limitado de doentes, a variabilidade interindividual calculada como o coeficiente de variação (CV %), foi calculada como sendo de aproximadamente 30% para os principais parâmetros farmacocinéticos.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000682/WC500049102.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000682/WC500049102.pdf)

### 3. VALOR TERAPÉUTICO ACRESCENTADO<sup>1-6</sup>

O Savene é um medicamento órfão. O tratamento atual é a aplicação de frio local, corticosteroides, dimetilsulfóxido e, eventualmente, limpeza cirúrgica.

É usado apenas após um acidente de extravasamento da antraciclina, administrando-se por três vezes apenas, por via intravenosa.

As feridas provocadas pelo extravasamento de antraciclina provocam inflamação, ulceração e necrose dos tecidos para onde há extravasamento, com as suas manifestações secundárias de septicémia/infeção e prolongamento do período de hospitalização.

O dexrazoxano (Savene) metaboliza-se num composto semelhante ao EDTA que é um quelante do ferro e do cálcio. Pela quelação do ferro poderá ter propriedades neutralizantes dos radicais livres do oxigénio.

Não existem estudos clínicos para estudo de doses (dose-dependência).

O VD é de 0,49 L/Kg, o que significa que passa para o líquido intersticial.

Os dois ensaios clínicos existentes são o TT01 e o TT02, abertos, não randomizados, de braço único. Usaram-se os controlos históricos. O estudo TT01 recrutou 23 doentes, dos quais apenas 18 puderam ser usados para o estudo da eficácia; o estudo TT02 recrutou 57 doentes, dos quais foram usados 36 para avaliação da eficácia (este número cumpre o cálculo do tamanho da amostra, já que a eficácia esperada foi muito elevada). Todos os doentes foram usados para o estudo de segurança (as reações adversas citadas no RCM são as verificadas nestes estudos).

A eficácia relativa ao extravasamento das antraciclina (e apenas para estas – ex., doxorubicina, daunorubicina, epirubicina) é muito elevada (controlos históricos: 0,1 a 6% de extravasamento das antraciclina, com cerca de metade dos doentes com feridas, incluindo necrose). No estudo TT01 não houve nenhum caso de necrose e nos 36 doentes do ensaio clínico TT02 apenas um fez necrose manifesta. Assim, a eficácia é muito elevada. No entanto, esta poderá ficar ofuscada pelo perfil de segurança, já que as reações adversas são muito numerosas, embora de gravidade moderada na sua maioria (acresce que algumas reações adversas poderão ser agravamento da

própria situação clínica para a qual se administraram as antraciclina).

As reações adversas associadas são náuseas e vómitos em cerca de 1/3 dos doentes, granulocitopenia e trombocitopenia em cerca de metade dos doentes, alterações hepáticas (hepatite), alterações da mucosa digestiva, alterações no local de injeção (muito frequentes), infeções, etc). Exige-se a monitorização hematológica e hepática. Verifica-se dificuldade na continuação do tratamento com antraciclina.

A EMA considerou que não era necessário um plano de segurança, visto que o produto já era conhecido há bastantes anos.

O número de utilizações será sempre muito restrito, já que se preconiza uma prática correta de enfermagem.

Se o produto fosse administrado a todos os doentes tratados com antraciclina o valor terapêutico seria discutível. Todavia, o dexrazoxano (Savene) deve ser administrado apenas aos doentes em que há extravasamento acidental, e em três doses apenas. Nestas circunstâncias existe valor terapêutico acrescido, sendo um medicamento com uma relação benefício / risco favorável, sem alternativa terapêutica.

#### **4. VANTAGEM ECONÓMICA**

Numa análise de minimização de custos, a intervenção terapêutica associada à utilização de dexrazoxano apresentou um custo inferior ao custo de tratamento associado à intervenção cirúrgica.

Para além disso, atendendo às características da patologia, ao facto de ser um medicamento



órfão clinicamente relevante nas indicações terapêuticas aprovadas e à inexistência de alternativas terapêuticas para estes doentes, considera-se que o medicamento cumpre os requisitos para vir a ser incluído no formulário hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

## **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

<sup>1</sup> Resumo das características do medicamento

<sup>2</sup> EPAR da dexrazoxano

<sup>3</sup> The Cochrane Library

<sup>4</sup> PubMed