

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende dexrazoxan (se bilag I)

Dexrazoxan er godkendt i Europa via gensidige, decentrale og nationale anerkendelsesprocedurer for forebyggelse af antracyklininduceret (doxorubicin eller epirubicin) kardiotoxicitet. Under evalueringen af en periodisk sikkerhedsopdatering (PSUR) blev der givet udtryk for en øget risiko for nye maligne neoplasmer, navnlig akut myeloid leukæmi (AML)/myelodysplastisk syndrom (MDS) og solide tumorer hos børn observeret i undersøgelser, der er rapporteret i litteraturen. En forøget risiko for myelosuppression og infektion blev også observeret hos børn. Derudover gav den potentielle carcinogene/leukæmiske risiko, der er forbundet med dexrazoxan, som er et kendt cytotoxisk stof med topoisomerase II-hæmmende aktivitet, anledning til bekymring. Den omstændighed, at de kliniske undersøgelser med razoxan (en racemisk blanding af S(+) dexrazoxan og R(-) levrazoxan) blev suspenderet på grund af betænkeligheder med hensyn til sikkerheden i forbindelse med AML, gav anledning til yderligere bekymring.

Dexrazoxans virkning med hensyn til forebyggelse af antracyklininduceret kardiotoxicitet støttes af tilgængelige kliniske undersøgelsesdata. Størstedelen af undersøgelserne af voksne er foretaget på brystkræftpatienter. Navnlig tre åbne, randomiserede undersøgelser gennemført i EU og USA og to placebokontrollerede undersøgelser gennemført i USA viste, at dexrazoxan reducerede forekomsten af kardiale hændelser væsentligt (primært et fald i venstre ventrikel ejektionsfraktion - LVEF) hos brystkræftpatienter, der behandles med doxorubicin. En delanalyse af disse undersøgelser har også vist en signifikant reduktion i antallet af tilfælde af kongestiv hjerteinsufficiens og en reduktion i sværhedsgraden af tilfælde af kongestiv hjerteinsufficiens. Dexrazoxans rolle i forebyggelsen af epirubicininduceret kardiotoxicitet blev også undersøgt i kliniske undersøgelser, der indberettede en reduktion i forekomsten af kardiale hændelser (primært et fald i venstre ventrikel ejektionsfraktion) hos patienter, der behandles med dexrazoxan og epirubicin, sammenlignet med epirubicin alene.

Dexrazoxan er indiceret i kombination med antracyklinbaseret kemoterapi, og risikoen for myelosuppressive virkninger kan være additiv til virkningerne af kemoterapi, som øger risikoen for at udvikle alvorlige infektioner. Ud over alvorlige infektioner omfatter andre store potentielle sikkerhedsrisici en højere dødelighed i nogle undersøgelser af grupper behandlet med dexrazoxan plus kemoterapi sammenlignet med dem, der behandles med kemoterapi alene, og forekomsten af en mulig interferens med antracyklins virkning. AML blev også identificeret som en sjældent rapporteret bivirkning.

Efter høringen af den videnskabelige rådgivende gruppe (SAG) vedrørende onkologi besluttede CHMP, at den terapeutiske indikation skulle begrænses til voksne brystkræftpatienter, som har modtaget en forudgående kumulativ dosis på 300 mg/m² doxorubicin eller en forudgående kumulativ dosis på 540 mg/m² epirubicin, når yderligere behandling med antracyklin er påkrævet. CHMP's anbefaling gik endvidere ud på, at dexrazoxan ikke burde bruges i kombination med adjuverende brystkræftbehandling eller kemoterapi tænkt som helbredende behandling. På baggrund af de observerede risici, herunder myelosuppression og forhøjet tidlig dødelighed rapporteret i placebokontrollerede amerikanske undersøgelser, hvor der anvendes et dexrazoxan-doxorubicindosisforhold på 20:1, fandt CHMP desuden, at en reduktion i dexrazoxandosen forventes at have en gunstig virkning på de dosisrelaterede sikkerhedsproblemer. Dette var også holdningen i den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende onkologi, og CHMP anbefalede derfor, at forholdet mellem dexrazoxan og doxorubicin skulle reduceres fra 20:1 til 10:1. Dosisforholdet mellem dexrazoxan og epirubicin forblev uændret 10:1.

Med hensyn til brugen af dexrazoxan til børn anså CHMP de tilgængelige data om dexrazoxans virkning for at være meget begrænsede, da der kun foreligger en randomiseret undersøgelse af passende omfang, der brugte troponin T som et surrogat-effekt mål. Selv om der blev observeret en væsentlig virkning på troponin T-niveauerne i en tidlig rapport, var der intet bevis for den kliniske fordel i en ajourført analyse efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 5 år. I to store randomiserede, åbne undersøgelser af Hodgkins sygdom hos børn og akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) rapporteredes

der om en tredobling af forekomsten af nye primære maligniteter (særligt AML og MDS) hos patienter behandlet med dexrazoxan sammenlignet med kontrolgrupperne. En betydelig øget risiko for anden toksicitet sammenlignet med kontroller blev også indberettet i undersøgelsen af børn med Hodgkins sygdom og omfattede neutropeni i grad 4, trombocytopeni i grad 3/4, sepsis i grad 3/4 og pulmonar toksicitet i grad 3/4. Desuden blev der set tegn på forøget risiko for faste tumorer. På grundlag af de begrænsede data om virkning i denne patientpopulation og de observerede sikkerhedsproblemer anbefalede udvalget, at brugen hos børn og unge under 18 år skulle kontraindiceres.

CHMP mente, at der skulle udsendes en direkte meddelelse til sundhedsmedarbejdere for at informere ordentligt om de anbefalede ændringer. Som en yderligere foranstaltning til at nedbringe risikoen vil PSUR-fremsendelsescykklussen blive afkortet til en årlig fremsendelse, og overvågningen af effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne vil blive gennemført via en undersøgelse af lægemiddelanvendelsen.

Begrundelser for ændring af produktresumé og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende dexrazoxan;
- Udvalget tog højde for alle tilgængelige data, herunder svar fra indehaverne af markedsføringstilladelsen og konklusionen fra den rådgivende gruppe vedrørende onkologi;
- Udvalget fandt, at risk/benefit-forholdet for dexrazoxan til forebyggelse af antracyclininduceret (doxorubicin og epirubicin) kardiotoxicitet forbliver gunstigt hos voksne patienter med fremskreden og/eller metastaserende brystkræft, som har modtaget en forudgående kumulativ minimumsdosis antracycliner; derfor anbefalede CHMP en begrænsning af indikationen i overensstemmelse hermed;
- Udvalget anbefalede også, at forholdet mellem dexrazoxan og doxorubicin reduceres for at tage hensyn til den observerede sikkerhedsrisiko, herunder myelosuppression;
- Udvalget fandt, at brugen af dexrazoxan hos børn og unge under 18 år er forbundet med nye primære maligniteter og derfor bør kontraindiceres;
- Udvalget anbefalede betingelser for markedsføringstilladelsen, herunder en fremsendelse af en direkte meddelelse til sundhedsmedarbejdere, afkortning af PSUR-fremsendelsescykklussen til en årlig fremsendelse og overvågning af effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne ved hjælp af en undersøgelse af lægemiddelanvendelsen

anbefaler CHMP en ændring af vilkårene for markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende dexrazoxan (jf. bilag I), for hvilke de relevante afsnit i produktresuméerne og indlægssedlen er anført i bilag III. CHMP anbefaler også betingelser for markedsføringstilladelsen som fastsat i bilag IV.