

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen dexrazoxano (véase Anexo I)

El dexrazoxano está autorizado en Europa, a través de procedimientos de reconocimiento mutuo (RM), descentralizados y nacionales, para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas (doxorubicina o epirubicina).

Durante la evaluación de un informe periódico de seguridad actualizado (PSUR), se expresó preocupación por el aumento del riesgo de segundas neoplasias malignas (SNM), concretamente leucemia mielógena aguda (LMA)/síndrome mielodisplásico (SMD) y tumores sólidos, observado en pacientes pediátricos en algunos estudios publicados en la literatura científica. Asimismo, se constató un aumento del riesgo de mielosupresión e infección en pacientes pediátricos. Se expresó también preocupación por el posible riesgo carcinógeno/leucemógeno del dexrazoxano, un compuesto citotóxico conocido que produce inhibición de la topoisomerasa II. El hecho de que se hubieran suspendido algunos ensayos clínicos con razoxano (una mezcla racémica de S(+)-dexrazoxano y R(-)-levrazoxano) por cuestiones de seguridad relacionadas con la LMA contribuyó a aumentar la preocupación.

La eficacia del dexrazoxano en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas está respaldada por los datos obtenidos en los ensayos clínicos. La mayoría de los estudios en adultos se han realizado en pacientes con cáncer de mama. En concreto, tres estudios abiertos y aleatorizados realizados en la UE y en Estados Unidos y dos estudios controlados con placebo realizados en Estados Unidos demostraron que el dexrazoxano reduce la incidencia de acontecimientos cardíacos (principalmente al disminuir la fracción de eyección ventricular izquierda – FEVI) en pacientes con cáncer de mama tratados con doxorubicina. Los subanálisis de estos estudios demostraron también una reducción significativa de los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y una disminución de la gravedad de los episodios de ICC. Se ha investigado la contribución del dexrazoxano a la prevención de la cardiotoxicidad inducida por la epirubicina en estudios clínicos y se ha constatado una disminución de la incidencia de acontecimientos cardíacos (principalmente un descenso de la FEVI) en los pacientes tratados con dexrazoxano y epirubicina en comparación con epirubicina solo.

El dexrazoxano está indicado en combinación con quimioterapia basada en antraciclinas y el riesgo de efectos mielosupresores puede sumarse a los propios de la quimioterapia, aumentando con ello la probabilidad de contraer infecciones graves. Otros importantes riesgos potenciales para la seguridad son la mayor incidencia de fallecimientos observada en algunos estudios en los grupos tratados con dexrazoxano más quimioterapia en comparación con los que solo recibieron quimioterapia, así como la posible interferencia con la eficacia de las antraciclinas. La LMA fue una reacción adversa poco frecuente.

Tras consultar al Grupo de Asesoramiento Científico (SAG) sobre Oncología, el CHMP concluyó que la indicación terapéutica debía restringirse a los pacientes adultos con cáncer de mama que hubieran recibido una dosis previa total de 300 mg/m² de doxorubicina o de 540 mg/m² de epirubicina y que precisaran un nuevo tratamiento con antraciclinas. El CHMP desaconsejó asimismo el uso de dexrazoxano en combinación con un tratamiento adyuvante para el cáncer de mama o quimioterapia con fines curativos. Tras evaluar los riesgos identificados (como mielosupresión y exceso de mortalidad precoz) en los estudios controlados con placebo que se habían realizado en Estados Unidos con una proporción de 20:1 entre las dosis de dexrazoxano y doxorubicina, el CHMP consideró que con la disminución de la dosis de dexrazoxano cabía esperar un efecto favorable en los problemas de seguridad relacionados con la dosis. Esa fue también la opinión del SAG sobre Oncología y, en consecuencia, el CHMP recomendó reducir de 20:1 a 10:1 la proporción entre el dexrazoxano y la doxorubicina. En cambio, la proporción entre las dosis de dexrazoxano y epirubicina se mantuvo igual en 10:1.

Con respecto al uso del dexrazoxano en pacientes pediátricos, el CHMP consideró que los datos disponibles sobre su eficacia eran muy limitados, ya que solo existía un estudio aleatorizado y del tamaño suficiente en el que se había utilizado la troponina T como un criterio de valoración indirecto. Aunque en un primer informe se comunicó un efecto significativo en los valores de la troponina T, no se pudo demostrar ningún beneficio clínico en un análisis actualizado realizado después de una mediana de la duración del seguimiento de 5 años. Dos grandes estudios abiertos y aleatorizados de la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos refirieron una incidencia tres veces mayor de segundas neoplasias malignas primarias (especialmente LMA y SMD) en los pacientes tratados con dexrazoxano que en los controles. En el estudio realizado en pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin se observó también un aumento significativo del riesgo de otras toxicidades en comparación con los controles, como neutropenia de grado 4, trombocitopenia de grado 3/4, septicemia de grado 3/4 y toxicidad pulmonar de grado 3/4. Se encontraron además indicios de un aumento del riesgo de tumores sólidos. Tras analizar los datos limitados disponibles sobre la eficacia en esta población de pacientes y los problemas de seguridad planteados, el Comité concluyó que el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debía estar contraindicado.

El CHMP consideró necesario el envío de una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informarles debidamente de los cambios recomendados. Como medidas adicionales de minimización del riesgo, se acortará el ciclo de presentación de los informes periódicos de seguridad actualizados, de forma que la presentación de informes será anual, y se evaluará la eficacia de dichas medidas mediante un estudio sobre el consumo de fármacos.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto y el prospecto

Considerando que

- el Comité examinó el procedimiento de arbitraje efectuado de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos que contienen dexrazoxano;
- el Comité tuvo en cuenta todos los datos disponibles, incluidas las respuestas de los TAC y la conclusión del SAG sobre Oncología;
- el Comité concluyó que la relación entre beneficio y riesgo del dexrazoxano para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) sigue siendo favorable en pacientes adultos con cáncer de mama avanzado y/o metastásico que hayan recibido anteriormente una dosis total mínima de antraciclinas; por consiguiente, el CHMP recomendó una restricción de la indicación correspondiente;
- el Comité recomendó también que se redujera la proporción entre las dosis de dexrazoxano y doxorubicina para tener debidamente en cuenta los riesgos para la seguridad observados, incluida la mielosupresión;
- el Comité tuvo en cuenta que el uso de dexrazoxano en niños y adolescentes menores de 18 años se asocia a segundas neoplasias primarias y que, por tanto, debe estar contraindicado;
- el Comité recomendó condiciones para la autorización de comercialización, entre ellas una comunicación directa a los profesionales sanitarios, el acortamiento del ciclo de presentación de informes periódicos de seguridad actualizados (PSUR), de forma que la presentación de informes sea anual, y la vigilancia de la eficacia de las medidas de minimización del riesgo con un estudio sobre el consumo de fármacos,

el CHMP ha recomendado la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen dexrazoxano (ver Anexo I), cuyas secciones pertinentes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III. El CHMP ha

recomendado también que las autorizaciones de comercialización estén sujetas a las condiciones que se establecen en el Anexo IV.