

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo dexrazoxano (ver Anexo I)

O dexrazoxano foi autorizado na Europa através de procedimentos de reconhecimento mútuo (RM), descentralizados e nacionais para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina).

Durante a avaliação de um relatório periódico de segurança (RPS), foram abordadas preocupações relativamente a um aumento do risco de segundas neoplasias malignas (SNM), sobretudo leucemia mielogénica aguda (LMA)/síndrome mielodisplásica (SMD) e tumores sólidos em doentes pediátricos observados em estudos publicados na literatura. Observou-se igualmente um risco aumentado de mielossupressão e infecção em doentes pediátricos. Além disso, surgiram preocupações referentes ao potencial risco carcinogénico/leucemogénico do dexrazoxano, um conhecido agente citotóxico com actividade de inibição da topoisomerase II. O facto de os ensaios clínicos do razoxano (uma mistura racémica do S(+)-dexrazoxano e R(-)-levrazoxano) terem sido suspensos devido a preocupações de segurança relacionadas com a LMA veio reforçar estas preocupações.

A eficácia do dexrazoxano na prevenção da cardiotoxicidade das antraciclina é suportada por dados disponíveis de ensaios clínicos. A maioria dos estudos relativos a adultos foram realizados em doentes com cancro da mama. Nomeadamente, três estudos aleatorizados em aberto efectuados na UE e nos EUA e dois estudos controlados por placebo efectuados nos EUA revelaram que o dexrazoxano reduziu significativamente a incidência de acontecimentos cardíacos (principalmente uma diminuição da fracção de ejeção ventricular esquerda – FEVE) em doentes com cancro da mama tratadas com doxorubicina. A sub-análise destes estudos também mostrou uma redução significativa dos acontecimentos relacionados com a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e uma diminuição da gravidade dos acontecimentos de ICC. O papel desempenhado pelo dexrazoxano na prevenção da cardiotoxicidade da epirrubicina foi também analisado em estudos clínicos que referiram uma redução da incidência dos acontecimentos cardíacos (essencialmente, uma diminuição da FEVE) nos doentes tratados com o dexrazoxano e a epirrubicina, em comparação com a epirrubicina isoladamente.

O dexrazoxano é indicado em associação com a quimioterapia com antraciclina e o risco dos efeitos mielossupressores pode ser aditivo aos efeitos da quimioterapia, o que aumenta o risco de desenvolvimento de infecções graves. Além das infecções graves, outros potenciais riscos de segurança importantes incluem uma incidência mais elevada de morte observada em alguns estudos em grupos tratados com o dexrazoxano mais quimioterapia, em comparação com os tratados com a quimioterapia isoladamente e evidência de interferência possível com a eficácia da antraciclina. A LMA foi igualmente identificada como uma reacção adversa notificada com pouca frequência.

Após a consulta do Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) em Oncologia, o CHMP concordou que a indicação terapêutica deveria ser restringida a doentes adultas com cancro da mama que tenham recebido uma dose cumulativa prévia de 300 mg/m² de doxorubicina ou uma dose cumulativa prévia de 540 mg/m² de epirrubicina, quando é necessário tratamento adicional com antraciclina. O CHMP informou adicionalmente que o dexrazoxano não deve ser utilizado em associação com a terapêutica adjuvante do cancro da mama ou quimioterapia tida como curativa. Além disso, considerando os riscos observados, incluindo mielossupressão e mortalidade precoce excessiva, notificados nos estudos controlados por placebo efectuados nos EUA com uma relação da dose dexrazoxano:doxorubicina de 20:1, o CHMP considerou ser de esperar que uma redução da dose do dexrazoxano tivesse um efeito favorável a nível das questões de segurança relacionadas com a dose. Este foi também o parecer do SAG Oncologia e, por conseguinte, o CHMP recomendou uma diminuição da relação de dexrazoxano:doxorubicina de 20:1 para 10:1. A relação da dose de dexrazoxano:epirrubicina manteve-se inalterada em 10:1.

Quanto à utilização do dexrazoxano em doentes pediátricos, o CHMP considerou que os dados disponíveis sobre a eficácia do dexrazoxano eram muito limitados, dada a disponibilidade de apenas um estudo aleatorizado de tamanho adequado que utilizou a troponina T como parâmetro de avaliação final substituto. Ainda que se tenha observado um efeito significativo nos níveis de troponina T numa notificação inicial, não se obteve evidência de benefícios clínicos numa análise actualizada após um

período médio de seguimento de 5 anos. Dois estudos em aberto, aleatorizados e de grandes dimensões na doença de Hodgkin infantil e leucemia linfoblástica aguda (LLA) notificaram um aumento para o triplo da incidência de segundas malignidades primárias (sobretudo LMA e SMD) em doentes tratados com dexrazoxano, em comparação com os controlos. Foi também notificado um aumento significativo do risco de outras toxicidades, em comparação com os controlos, no estudo de doentes pediátricos com doença de Hodgkin, incluindo neutropenia de grau 4, trombocitopenia de grau 3/4, sépsis de grau 3/4 e toxicidade pulmonar de grau 3/4. Além disso, observou-se um sinal de risco aumentado de tumores sólidos. Com base nos dados limitados sobre a eficácia nesta população de doentes e nas preocupações de segurança observadas, o Comité recomendou que a utilização em crianças e adolescentes com idade até aos 18 anos fosse contra-indicada.

O CHMP considerou necessário enviar uma comunicação directa aos médicos e profissionais de saúde, para uma informação adequada sobre as alterações recomendadas. Como medidas adicionais de minimização dos riscos, o ciclo de entrega dos RPS será encurtado para uma entrega anual e a monitorização da eficácia das medidas de minimização dos riscos será levada a cabo através de um estudo de utilização do medicamento.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta efectuado nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm dexrazoxano,
- O Comité teve em conta todos os dados disponíveis, incluindo as respostas dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e a conclusão do SAG Oncologia,
- O Comité considerou que a relação risco-benefício do dexrazoxano para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas (doxorubicina e epirrubina) se mantém favorável em doentes adultos com cancro da mama avançado e/ou metastático que receberam uma dose cumulativa prévia mínima de antraciclinas; por conseguinte, o CHMP recomendou uma restrição da indicação em conformidade,
- O Comité recomendou também uma redução da relação da dose dexrazoxano/doxorubicina para que sejam tidos em conta os riscos de segurança observados, incluindo mielossupressão,
- O Comité considerou que a utilização do dexrazoxano em crianças e adolescentes com idade até aos 18 anos está associada a segundas malignidades primárias, devendo, como tal, ser contra-indicada,
- O Comité recomendou condições para a Autorização de Introdução no Mercado, incluindo uma comunicação directa aos médicos e profissionais de saúde, o encurtamento do ciclo de envio dos RPS para uma entrega anual e a monitorização da eficácia das medidas de minimização dos riscos por meio de um estudo de utilização do medicamento.

o CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo dexrazoxano (ver Anexo I), relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III. O CHMP recomenda também condições das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme estabelecidas no Anexo IV.