

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMA**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele medicamentoase care conțin dexrazoxan (vezi Anexa I)

Dexrazoxan este autorizat în Europa prin intermediul procedurilor de recunoaștere reciprocă (RR), descentralizate și naționale pentru prevenirea cardiotoxicității induse de antraciline (doxorubicină sau epirubicină).

În timpul evaluării unui raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS), au fost exprimate motive de îngrijorare legate de un risc crescut de neoplasme de tipul malignităților secundare (NMS), în special leucemie mieloidă acută (LMA)/sindrom mielodisplastic (SMD) și tumori solide la copii și adolescenți, observate în studiile raportate în literatura de specialitate. Un risc crescut de mielosupresie și infecție a fost, de asemenea, observat la copii și adolescenți. În plus, au existat motive de îngrijorare legate de potențialul risc cancerigen/leucemogen al dexrazoxanului, care este un agent citotoxic cunoscut cu activitate de inhibare a topoizomerazei II. Faptul că studiile clinice cu razoxan (un amestec racemic de S(+)-dexrazoxan și R(-) levrazoxan) au fost suspendate din cauza unor probleme de siguranță legate de LMA au sporit motivele de îngrijorare.

Eficacitatea dexrazoxanului în prevenirea cardiotoxicității antraciclinelor este justificată de datele disponibile din studii clinice. Cele mai multe studii la adulți s-au desfășurat la pacienți cu cancer mamar. În special, trei studii randomizate, cu medicație cunoscută, desfășurate în UE și SUA și două studii controlate prin placebo desfășurate în SUA au demonstrat că dexrazoxanul a redus semnificativ incidența evenimentelor cardiace (în primul rând, o scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng – FEVS) la pacienții cu cancer mamar tratați cu doxorubicină. Sub-analiza acestor studii a arătat, de asemenea, o reducere semnificativă a evenimentelor de tipul insuficienței cardiace congestive (ICC) și o reducere a severității evenimentelor ICC. Rolul dexrazoxanului în prevenirea cardiotoxicității epirubicinei a fost, de asemenea, investigat în studii clinice, care au raportat o reducere a incidenței evenimentelor cardiace (în primul rând, o scădere a FEVS) la pacienții tratați cu dexrazoxan și epirubicină în comparație cu epirubicina în monoterapie.

Dexrazoxanul este indicat în asociere cu chimioterapia pe bază de antraciline, iar riscul de efecte mielosupresive se poate cumula cu cel al chimioterapiei, crescând riscul de a dezvolta infecții grave. În afară de infecțiile grave, alte potențiale riscuri importante pentru siguranță includ o incidență mai mare a deceselor, observate în unele studii în grupurile tratate cu dexrazoxan plus chimioterapie în comparație cu cele tratate doar cu chimioterapie, și dovezi ale unei posibile interferențe cu eficacitatea antraciclinelor. LMA a fost, de asemenea, identificată ca reacție adversă raportată mai puțin frecvent.

În urma consultării Grupului științific consultativ (SAG) pentru oncologie, CHMP a fost de acord cu faptul că indicația terapeutică ar trebui limitată la pacienții adulți cu cancer mamar care au primit în prealabil o doză cumulativă de 300 mg/m² de doxorubicină sau o doză cumulativă de 540 mg/m² de epirubicină atunci când este necesar un tratament suplimentar cu antraciline. De asemenea, CHMP a recomandat ca dexrazoxan să nu fie utilizat în asociere cu terapia adjuvantă pentru cancer mamar sau chimioterapia cu rol curativ. În plus, având în vedere riscurile observate, incluzând mielosupresia și mortalitatea prematură în exces raportate în studiile din SUA controlate prin placebo care au utilizat un raport de dozare dexrazoxan:doxorubicină de 20:1, CHMP a considerat că o reducere a dozei de dexrazoxan ar urma să aibă un efect favorabil asupra problemelor de siguranță legate de doză. Aceasta a fost și opinia grupului SAG pentru oncologie și, prin urmare, CHMP a recomandat ca raportul dintre dexrazoxan și doxorubicină să fie redus de la 20:1 la 10:1. Raportul de dozare dintre dexrazoxan și epirubicină a rămas nemodificat la 10:1.

În ceea ce privește utilizarea dexrazoxanului la copii și adolescenți, datele existente privind eficacitatea dexrazoxanului au fost considerate foarte limitate de către CHMP, întrucât este disponibil doar un singur studiu randomizat de dimensiuni adecvate care a utilizat troponina T drept criteriu de evaluare surrogat. Deși într-o raportare anterioară s-a observat un efect semnificativ asupra nivelurilor de troponină T, nu au existat dovezi ale beneficiului clinic într-o analiză actualizată după un timp mediu de urmărire de 5 ani. Două studii ample, randomizate, cu medicație cunoscută, privind boala Hodgkin a copilăriei și leucemia limfoblastică acută (LLA) au raportat o creștere întregită a incidenței

formelor secundare de malignităţi primare (în special LMA şi SMD) la pacienţi trataţi cu dexrazoxan faţă de grupurile de control. Un risc semnificativ mai mare de alte toxicităţi în comparaţie cu grupurile de control a fost, de asemenea, raportat în studiul efectuat la copii şi adolescenţi cu boala Hodgkin şi a inclus neutropenie de gradul 4, trombocitopenie de gradul 3/4, sepsis de gradul 3/4 şi toxicitate pulmonară de gradul 3/4. În plus, s-a observat un semnal de risc sporit de tumori solide. Pe baza datelor limitate privind eficacitatea la această populaţie de pacienţi şi a motivelor de îngrijorare legate de siguranţă observate, comitetul a recomandat ca utilizarea la copii şi adolescenţi cu vârsta până în 18 ani să fie contraindicată.

CHMP a considerat că trebuie trimisă o comunicare directă către profesioniştii din domeniul sănătăţii pentru a informa în mod adecvat cu privire la modificările recomandate. Ca măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, ciclul de depunere a RPAS-urilor va fi scurtat la o depunere anuală, iar monitorizarea eficacităţii măsurilor de reducere la minimum a riscului se va efectua prin intermediul unui studiu privind utilizarea medicamentului.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului şi prospectului

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare iniţiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conţin dexrazoxan;
- Comitetul a luat în considerare toate datele disponibile, inclusiv răspunsurile de la deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă şi concluzia grupului SAG pentru oncologie;
- Comitetul a considerat că raportul risc/beneficiu al dexrazoxanului pentru prevenirea cardiotoxicităţii induse de antraciline (doxorubicină şi epirubicină) rămâne favorabil la pacienţii adulţi cu cancer mamar avansat şi/sau metastatic care au primit în prealabil o doză cumulativă minimă de antraciline; prin urmare, CHMP a recomandat o limitare corespunzătoare a indicaţiei.
- Comitetul a recomandat, de asemenea, ca raportul dintre dexrazoxan şi doxorubicină să fie redus pentru a ţine seama în mod corespunzător de riscurile pentru siguranţă observate, incluzând mielosupresia;
- Comitetul a considerat că utilizarea dexrazoxanului la copii şi adolescenţi cu vârsta până în 18 ani este asociată cu forme secundare de malignităţi primare şi, prin urmare, trebuie contraindicată;
- Comitetul a recomandat condiţii la autorizaţia de punere pe piaţă, incluzând o comunicare directă către profesioniştii din domeniul sănătăţii, scurtarea ciclului de depunere a RPAS-urilor la o depunere anuală şi monitorizarea eficacităţii măsurilor de reducere la minimum a riscului prin intermediul unui studiu privind utilizarea medicamentului.

CHMP recomandă modificarea termenilor autorizaţiei de punere pe piaţă pentru produsele medicamentoase care conţin dexrazoxan (vezi Anexa I), pentru care secţiunile relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului şi prospectului sunt prezentate în Anexa III. De asemenea, CHMP recomandă condiţii la autorizaţiile de punere pe piaţă, după cum se prevede în Anexa IV.