

BILAGA II

EMA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller dexrazoxan (se bilaga 1)

Dexrazoxan är godkänt i Europa genom förfarandet för ömsesidigt erkännande, decentraliserade och nationella förfaranden för prevention av antracyklininducerad (doxorubicin eller epirubicin) hjärttoxicitet.

Under utvärderingen av en uppdaterad periodisk säkerhetsrapport (PSUR) uttrycktes farhågor om en ökad risk för sekundära maligniteter, särskilt akut myeloisk leukemi/myelodysplastiskt syndrom och solida tumörer hos pediatrika patienter, som hade observerats i studier redovisade i den vetenskapliga litteraturen. Hos pediatrika patienter observerades även en ökad risk för myelosuppression och infektion. Det fanns även farhågor om dexrazoxans karcinogena/leukemogena potential eftersom dexrazoxan är ett känt cytotoxiskt medel som hämmar topoisomeras II. Farhågorna förstärktes av att kliniska prövningar av razoxan (en racemisk blandning av S(+)- dexrazoxan och R(-)- levrazoxan) avbröts i förtid på grund av säkerhetsfrågor som rörde akut myeloisk leukemi.

Dexrazoxans effekt som prevention av hjärttoxicitet vid antracyklinbehandling får stöd i tillgängliga data från kliniska prövningar. Merparten av studierna på vuxna har genomförts på bröstcancerpatienter. I synnerhet visade tre öppna randomiserade studier i EU och USA samt två placebokontrollerade studier i USA att dexrazoxan signifikant minskade incidensen av hjärt-kärlhändelser (främst sänkt ejektionsfraktion hos vänsterkammaren) hos bröstcancerpatienter behandlade med doxorubicin. Underanalyser av dessa studier visade även en signifikant minskning av händelser med hjärtsvikt och lägre svårighetsgrad hos dessa händelser. Dexrazoxans roll som prevention av hjärttoxicitet vid epirubicinbehandling undersöktes också i kliniska studier, vilka redovisade en minskad incidens av hjärt-kärlhändelser (främst sänkt ejektionsfraktion hos vänsterkammaren) hos patienter som behandlas med dexrazoxan och epirubicin jämfört med enbart epirubicin.

Dexrazoxan är indicerat i kombination med antracyklinbaserad kemoterapi och risken för myelosuppressiva effekter kan vara additiva till effekterna av kemoterapi, vilket ökar risken för svåra infektioner. Andra viktiga potentiella säkerhetsrisker, utöver svåra infektioner, är en ökad incidens av dödsfall, vilket observerats i vissa studier i grupper som behandlades med dexrazoxan plus kemoterapi jämfört med grupper som enbart behandlades med kemoterapi, samt belägg för möjlig interferens med effekten av antracyklin. Akut myeloisk leukemi identifierades också som en mindre ofta rapporterad biverkning.

Efter samråd med CHMP:s vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) inom onkologi enades CHMP om att den terapeutiska indikationen ska begränsas till vuxna bröstcancerpatienter som fått en tidigare kumulativ dos om 300 mg/m² doxorubicin eller en tidigare kumulativ dos om 540 mg/m² epirubicin, då ytterligare behandling med antracyklin krävs. CHMP rekommenderade vidare att dexrazoxan inte ska användas i kombination med adjuvant bröstcancerbehandling eller kemoterapi som ges i kurativt syfte. Mot bakgrund av de observerade riskerna, inklusive myelosuppression och tidig mortalitet som redovisats i placebokontrollerade studier i USA vid användning av dexrazoxan:doxorubicin i dosförhållandet 20:1, ansåg CHMP dessutom att en minskning av dexrazoxandosen förväntas ha en gynnsam effekt på dosrelaterade säkerhetsproblem. Detta var även vad den vetenskapliga rådgivande gruppen inom onkologi kom fram till och CHMP rekommenderade därför att kvoten mellan dexrazoxan och doxorubicin sänks från 20:1 till 10:1. Dosförhållandet för dexrazoxan och epirubicin kvarstår oförändrat med 10:1.

När det gäller användning av dexrazoxan till pediatrika patienter ansåg CHMP att tillgängliga data om effekten av dexrazoxan var mycket begränsade eftersom det endast finns en randomiserad studie av tillfredsställande storlek i vilken troponin-T används som ett surrogat effektmått. Även om en observerad signifikant effekt på nivåerna av troponin-T redovisades i en tidig rapport fanns det inga belägg för någon klinisk nytta i en uppdaterad analys vid medellång uppföljning efter 5 år. I två stora randomiserade öppna studier om Hodgkins sjukdom och akut lymfatisk leukemi hos barn redovisades en trefaldigt ökad incidens av en andra primär malignitet (i synnerhet akut myeloisk leukemi och

myelodysplastiskt syndrom) hos patienter som behandlats med dexrazoxan jämfört med kontrollerna. En signifikant ökad risk för andra toxiciteter jämfört med kontrollerna redovisades även i studien på pediatrika patienter med Hodgkins sjukdom inklusive neutropeni grad 4, trombocytopeni grad 3/4, sepsis grad 3/4 och lungtoxicitet grad 3/4. Därutöver noterades en signal om en ökad risk för solida tumörer. Baserat på de begränsade uppgifterna om effekten hos denna patientpopulation och de observerade säkerhetsriskerna, rekommenderade kommittén att användning hos barn och ungdomar upp till 18 års ålder ska kontraindiceras.

CHMP ansåg att hälso- och sjukvårdspersonalen skulle meddelas via ett direktadresserat brev för att på ett adekvat sätt informera om de rekommenderade ändringarna. Som ytterligare riskminimeringsåtgärder kommer intervallet för insändande av uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter att kortas ner till en gång per år och kontrollen av hur effektiva riskminimeringsåtgärderna är kommer att genomföras genom en studie av läkemedelsanvändningen.

Skäl till ändring av produktresumé och bipacksedel

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade det ärende som hänskjutits i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse, om läkemedel som innehåller dexrazoxan .
- Kommittén tog hänsyn till alla tillgängliga data, inklusive svaren från innehavare av godkännande för försäljning och slutsatsen från det vetenskapliga rådet inom onkologi.
- Kommittén ansåg att nytta-risk-förhållandet för dexrazoxan som prevention av antracyclininducerad (doxorubicin och epirubicin) hjärttoxicitet är fortsatt positivt hos vuxna patienter med långt framskriden och/eller metastaserande bröstcancer som fått en minimal tidigare kumulativ dos av antracykliner. CHMP rekommenderade följaktligen en begränsning av indikationen i enlighet härmed.
- Kommittén rekommenderade också att kvoten mellan dexrazoxan och doxorubicin minskas för att ta tillräcklig hänsyn till de observerade säkerhetsriskerna, inklusive myelosuppression.
- Kommittén ansåg att användningen av dexrazoxan hos barn och ungdomar upp till 18 års ålder är associerad med utveckling av andra primära maligniteter och därför ska kontraindiceras.
- Kommittén rekommenderade vissa villkor för godkännandet för försäljning, inklusive ett direktadresserat brev till hälso- och sjukvårdspersonalen, förkortat intervall för insändande av uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter till en gång per år och kontroll av hur effektiva riskminimeringsåtgärderna är genom en studie av läkemedelsanvändningen.

CHMP rekommenderar en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av läkemedel som innehåller dexrazoxan (se bilaga I), för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III. CHMP rekommenderar även vissa villkor för godkännandena för försäljning, i enlighet med bilaga IV.