

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Dexrazoxan enthaltenden Arzneimitteln** (siehe Anhang I)

Dexrazoxan ist in Europa durch gegenseitige Anerkennung, dezentralisierte und nationale Verfahren für die Prävention einer durch Anthracyclin (Doxorubicin oder Epirubicin) induzierten Kardiotoxizität zugelassen.

Im Rahmen der Prüfung eines regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichts (PSUR) wurden Bedenken in Bezug auf ein erhöhtes Risiko von Zweittumorneoplasien, insbesondere von akuter myelogener Leukämie (AML)/myelodysplastischem Syndrom (MDS) und soliden Tumoren, bei pädiatrischen Patienten vorgebracht, das in Studien aus der Fachliteratur beobachtet wurde. Bei pädiatrischen Patienten wurde ferner ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression und Infektion festgestellt. Zudem gab es Bedenken im Hinblick auf das mögliche karzinogene/leukämische Risiko von Dexrazoxan, einer Topoisomerase II hemmenden Substanz mit bekannter zytotoxischer Wirkung. Die Tatsache, dass klinische Studien mit Razoxan (einem razemischen Gemisch aus S(+)-Dexrazoxan und R(-)-Levrazoxan) aufgrund von Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit AML ausgesetzt wurden, erhöhte die Bedenken.

Die Wirksamkeit von Dexrazoxan bei der Prävention einer Anthracyclin-Kardiotoxizität ist durch Daten aus klinischen Studien belegt. Die meisten Studien bei Erwachsenen wurden mit Brustkrebspatienten durchgeführt. Insbesondere wurde in drei offenen randomisierten Studien in der EU und in den Vereinigten Staaten und bei zwei placebokontrollierten Studien in den Vereinigten Staaten gezeigt, dass Dexrazoxan die Inzidenz kardialer Ereignisse (hauptsächlich ein Abfall der linksventrikulären Auswurfkraft - LVEF) bei mit Doxorubicin behandelten Brustkrebspatienten signifikant reduzierte. Eine Teilanalyse dieser Studie ergab außerdem eine signifikante Reduzierung der Anzahl und der Schwere von Stauungsinsuffizienzen. Andere klinische Studien befassten sich auch mit der Rolle von Dexrazoxan bei der Prävention einer Epirubicin-Kardiotoxizität, wobei über eine Reduzierung der Inzidenz kardialer Ereignisse (hauptsächlich eines Abfalls der LVEF) bei Patienten unter Behandlung mit Dexrazoxan und Epirubicin gegenüber einer Epirubicin-Monotherapie berichtet wurde.

Dexrazoxan ist in Kombination mit einer Anthracyclin-Chemotherapie indiziert. Aus diesem Grund besteht die Möglichkeit, dass sich zusätzlich zu den Risiken in Zusammenhang mit der Chemotherapie, d. h. einer Erhöhung des Risikos zur Entwicklung schwerwiegender Infektionen, ein Risiko für myelosuppressive Auswirkungen ergibt. Abgesehen von schwerwiegenden Infektionen ergeben sich weitere wichtige potenzielle Sicherheitsrisiken wie etwa eine höhere Mortalität, wie sie in einigen Studien bei mit Dexrazoxan plus-Chemotherapie behandelten Patientengruppen im Vergleich zu solchen Patienten beobachtet wurde, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten, sowie Hinweise auf eine mögliche Wechselwirkung mit der Wirksamkeit des Anthracyclins. Außerdem gilt AML als gelegentlich auftretende unerwünschte Reaktion.

Nach Konsultation der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe (SAG) für Onkologie einigte sich der CHMP darauf, dass die therapeutische Indikation auf erwachsene Brustkrebspatienten, die bereits eine kumulative Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder eine kumulative Dosis von 540 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin erhalten hatten, eingeschränkt werden sollte, wenn eine weitere Anthracyclin-Behandlung erforderlich ist. Der CHMP empfahl darüber hinaus, Dexrazoxan nicht in Kombination mit einer mit kurativer Absicht durchgeführten adjuvanten Brustkrebstherapie oder Chemotherapie anzuwenden. In Anbetracht der beobachteten Risiken wie Myelosuppression und übermäßiger frühzeitiger Mortalität in placebokontrollierten Studien in den Vereinigten Staaten, in denen Dexrazoxan und Doxorubicin in einem Dosisverhältnis von 20:1 angewendet wurden, war der CHMP der Ansicht, dass sich eine Reduzierung der Dexrazoxan-Dosis wahrscheinlich günstig auf dosisbedingte Sicherheitsaspekte auswirken würde. Die SAG Onkologie war ebenfalls dieser Auffassung, sodass der CHMP empfahl, das Verhältnis von Dexrazoxan zu Doxorubicin von 20:1 auf 10:1 zu verringern. Das Dosisverhältnis von Dexrazoxan zu Epirubicin blieb unverändert bei 10:1.

Was die Anwendung von Dexrazoxan bei pädiatrischen Patienten anbelangt, so erachtete der CHMP die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit von Dexrazoxan als sehr begrenzt, da nur eine einzige randomisierte Studie angemessenen Umfangs vorliegt, in der Troponin T als Ersatzendpunkt verwendet wurde. Zwar geht aus einem frühen Bericht eine signifikante Auswirkung auf den Troponin-T-Spiegel hervor, aber eine aktualisierte Analyse nach einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren lieferte keinen Beweis für einen klinischen Nutzen. Bei zwei großen randomisierten offenen Studien bei Hodgkin-Lymphom und akuter Lymphoblasten-Leukämie (ALL) im Kindesalter wurde ein dreifacher Anstieg der Inzidenz primärer Zweittumore (insbesondere AML und MDS) bei mit Dexrazoxan behandelten Patienten gegenüber den Kontrollen gemeldet. In der Studie bei pädiatrischen Patienten mit Hodgkin-Lymphom ergab sich außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko anderer Toxizitäten gegenüber den Kontrollen, so etwa Neutropenie des Grades 4, Thrombozytopenie des Grades 3/4, Sepsis des Grades 3/4 und pulmonale Toxizität des Grades 3/4. Auch wurden Anzeichen eines erhöhten Risikos für solide Tumore festgestellt. Auf der Grundlage der begrenzten Daten zur Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe und den festgestellten Sicherheitsbedenken empfahl der CHMP, die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre zur Gegenanzeige zu erklären.

Der CHMP zog in Betracht, Angehörige der Heilberufe direkt zu benachrichtigen, um sie angemessen über die empfohlenen Änderungen zu informieren. Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung wird die Frist zur Einreichung der PSUR auf einmal jährlich verkürzt, und die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen wird im Rahmen einer Arzneimittelanwendungsstudie überwacht.

### **Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage**

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren nach Artikel 31 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG für Dexrazoxan enthaltende Arzneimittel.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle vorliegenden Daten, einschließlich der Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Schlussfolgerungen der SAG Onkologie.
- Nach Ansicht des Ausschusses ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dexrazoxan für die Prävention einer durch Anthracycline (Doxorubicin und Epirubicin) induzierten Kardiotoxizität bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine kumulative Mindestdosis Anthracycline erhalten haben, nach wie vor günstig, daher empfahl der Ausschuss eine entsprechende Einschränkung der Indikation.
- Der Ausschuss empfahl ferner, das Verhältnis von Dexrazoxan zu Doxorubicin zu verringern, um den beobachteten Sicherheitsrisiken, darunter dem Risiko einer Myelosuppression, Rechnung zu tragen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass die Anwendung von Dexrazoxan bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre mit primären Zweittumoren einhergeht und daher zur Gegenanzeige erklärt werden sollte.
- Der Ausschuss empfahl, Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufzuerlegen, einschließlich der direkten Benachrichtigung von Angehörigen der Gesundheitsberufe, der Verkürzung der PSUR-Einreichungsfrist auf einmal jährlich und der Überwachung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen durch eine Arzneimittelanwendungsstudie.

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Dexrazoxan enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I), für welche die maßgeblichen Abschnitte der

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind. Der CHMP empfahl außerdem die in Anhang IV aufgeführten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen.