

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI ALLA BASE DELLA MODIFICA DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMA**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti dexrazoxano (vedere Allegato I)

Il dexrazoxano è stato autorizzato in Europa tramite procedure di mutuo riconoscimento (MR), decentralizzate e nazionali per la prevenzione della cardiotoxicità indotta dalle antracicline (doxorubicina o epirubicina).

Durante la valutazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) sono emerse preoccupazioni riguardanti l'aumento del rischio di seconde neoplasie maligne (SMN), in particolare leucemia mieloide acuta (AML)/sindrome mielodisplastica (MDS), e di tumori solidi in pazienti pediatrici osservati nel corso di studi riportati in letteratura. Nei pazienti pediatrici è stato osservato anche un incremento del rischio di mielosoppressione e infezione. Inoltre, vi erano timori concernenti il potenziale rischio cancerogeno/leucemogeno del dexrazoxano, che è un noto agente citotossico inibitore della topoisomerasi II. I timori sono stati aggravati dal fatto che gli studi clinici sul razoxano (una miscela racemica di S(+) dexrazoxano e R(-) levrazoxano) sono stati sospesi per problemi di sicurezza associati all'AML.

L'efficacia del dexrazoxano nella prevenzione della cardiotoxicità da antracicline è confermata dai dati degli studi clinici disponibili. La maggioranza degli studi sugli adulti è stata condotta su pazienti affette da carcinoma mammario. In particolare, tre studi in aperto randomizzati condotti nell'UE e negli Stati Uniti e due studi controllati con placebo condotti negli Stati Uniti hanno evidenziato che il dexrazoxano riduce significativamente l'incidenza di eventi cardiaci (principalmente una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra – LVEF) in pazienti con carcinoma mammario trattate con doxorubicina. Le sottoanalisi di questi studi inoltre hanno mostrato una significativa diminuzione degli eventi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) e un calo della loro gravità. Altri studi clinici hanno analizzato il ruolo del dexrazoxano nella prevenzione della cardiotoxicità da epirubicina. Tali studi hanno evidenziato una riduzione nell'incidenza di eventi cardiaci (principalmente una riduzione della LVEF) in pazienti trattati con dexrazoxano ed epirubicina rispetto all'epirubicina in monoterapia.

Il dexrazoxano è indicato in combinazione con la chemioterapia antraciclinica e il rischio di effetti mielosoppressivi potrebbe aggiungersi a quelli della chemioterapia, aumentando il rischio di sviluppare infezioni gravi. Oltre alle infezioni gravi, altri potenziali rischi importanti per la sicurezza includono una maggiore incidenza di decessi, osservata in alcuni studi in gruppi trattati con dexrazoxano abbinato alla chemioterapia rispetto ad altri sottoposti solo a chemioterapia, e prove di una possibile interferenza sull'efficacia dell'antraciclina. Anche l'AML è stata individuata come reazione avversa non comune.

Dopo aver interpellato il gruppo consultivo scientifico (SAG) sull'oncologia, il CHMP ha convenuto che l'indicazione terapeutica deve essere limitata alle pazienti adulte affette da carcinoma mammario che abbiano già assunto una dose cumulativa di 300 mg/m² di doxorubicina o una dose cumulativa di 540 mg/m² di epirubicina, se necessitano di ulteriore trattamento con antracicline. Il CHMP ha inoltre raccomandato di evitare la somministrazione di dexrazoxano in combinazione con terapia adiuvante per il carcinoma mammario o chemioterapia curativa. Inoltre, tenuto conto dei rischi osservati, compresi la mielosoppressione e l'eccesso di mortalità precoce riportati negli studi statunitensi controllati con placebo che hanno utilizzato un dosaggio con rapporto dexrazoxano:doxorubicina di 2:1, il CHMP è giunto alla conclusione che una riduzione della dose di dexrazoxano possa avere effetti positivi sui problemi di sicurezza legati al dosaggio. Questo è stato anche il parere del SAG sull'oncologia. Il CHMP pertanto ha raccomandato di ridurre il rapporto dexrazoxano/doxorubicina da 20:1 a 10:1. Il rapporto dexrazoxano/epirubicina 10:1 rimane invece invariato.

Riguardo all'uso del dexrazoxano in pazienti pediatrici, il CHMP ha ritenuto molto limitati i dati sull'efficacia disponibili, poiché esiste un solo studio randomizzato di ampiezza adeguata, che ha impiegato troponina T come endpoint surrogato. Anche se in una relazione iniziale era stato osservato un effetto significativo sui livelli di troponina T, in un'analisi aggiornata dopo un periodo di follow-up medio di 5 anni non sono state individuate prove di benefici clinici. Secondo due ampi studi in aperto randomizzati sul linfoma di Hodgkin e sulla leucemia linfoblastica acuta (LLA) nell'infanzia, nei

pazienti trattati con dexrazoxano l'incidenza di secondi tumori primitivi (soprattutto AML e MDS) è di tre volte superiore rispetto ai gruppi di controllo. Lo studio su pazienti pediatriche affette da linfoma di Hodgkin riporta inoltre un significativo aumento del rischio di altre tossicità rispetto ai gruppi di controllo (neutropenia di grado 4, trombocitopenia di grado 3-4, sepsi di grado 3-4 e tossicità polmonare di grado 3-4). Inoltre, è stato notato un segnale di aumento del rischio di tumori solidi. Sulla base della limitatezza dei dati sull'efficacia in questa popolazione di pazienti e visti i problemi di sicurezza osservati, il comitato ha raccomandato di controindicare l'uso del medicinale in bambini e adolescenti fino a 18 anni di età.

Il CHMP ha ritenuto necessario inviare una comunicazione diretta agli operatori sanitari per informare adeguatamente in merito alle modifiche raccomandate. Come ulteriore misura di riduzione dei rischi, il ciclo di presentazione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza diventerà annuale e il monitoraggio dell'efficacia delle misure di riduzione dei rischi sarà condotto tramite uno studio sull'impiego del medicinale.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo

Considerando che:

- Il comitato ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti dexrazoxano.
- Il comitato ha tenuto conto di tutti i dati disponibili, comprese le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le conclusioni del SAG sull'oncologia.
- Il comitato ha ritenuto che il rapporto benefici/rischi del dexrazoxano per la prevenzione della cardiotoxicità indotta dalle antracicline (doxorubicina o epirubicina) rimane favorevole nelle pazienti adulte con carcinoma mammario avanzato e/o metastatico che abbiano assunto in precedenza una dose cumulativa minima di antracicline e ha pertanto raccomandato una conseguente limitazione nell'indicazione.
- Il comitato ha inoltre raccomandato di ridurre il rapporto dexrazoxano/doxorubicina per tenere conto in maniera adeguata dei rischi per la sicurezza osservati, compresa la mielosoppressione.
- Secondo il comitato l'impiego di dexrazoxano in bambini e adolescenti fino a 18 anni di età è associato alla comparsa di secondi tumori primitivi e deve pertanto essere controindicato.
- Il comitato ha raccomandato le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresa una comunicazione diretta agli operatori sanitari, la presentazione annuale del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e il monitoraggio dell'efficacia delle misure di riduzione dei rischi tramite uno studio sull'impiego del medicinale.

Il CHMP raccomanda la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dexrazoxano (vedere Allegato I); le relative sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono definite nell'Allegato III. Il CHMP raccomanda inoltre le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio indicate nell'Allegato IV.