

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V rámci postupu vzájemného uznávání byla pro přípravek Cardioxane 500 mg prášek pro infuzní roztok předložena žádost o změnu skupiny typu II. Hlavní požadované změny se týkaly:

- rozšíření indikace z „dospělých pacientek s pokročilým a/nebo metastazujícím nádorem prsu“ na „pacienty s rakovinou“,
- odstranění kontraindikace u dětí a dospívajících.

Referenčním členským státem je: FR

Dotčenými členskými státy jsou: CZ, DE, ES, IT, NL, PL a UK.

Prostup vzájemného uznávání FR/H/0283/001/II/27G byl zahájen dne 28. listopadu 2015.

Referenční členský stát usoudil, že žádné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci dostatečně nepodporují rozšíření indikace u dospělých, tudíž první požadovaná změna o rozšíření indikace na „pacienty s rakovinou“ byla zamítnuta.

Navíc s ohledem na předložené údaje považoval referenční členský stát úplné odstranění kontraindikace u dětí požadované držitelem rozhodnutí o registraci za nepřijatelné. Referenční členský stát však považoval za přijatelné kontraindikace u dětí zmírnit a navrhl je omezit na děti, které užívají nízké kumulativní dávky antracyklinu (méně než 300 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu).

Spojené království nesouhlasilo s hodnocením referenčního členského státu v souvislosti s odstraněním kontraindikace pro určitou podskupinu pediatrické populace. S ohledem na možné závažné riziko pro veřejné zdraví, na něž upozornilo Spojené království, předložila Francie dne 4. listopadu 2016 podle čl. 13 odst. 1 nařízení (ES) č. 1234/2008 postup k přezkoumání koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh). Dne 2. prosince 2016 byl zahájen 60denní postup skupiny CMDh.

Šedesátým dnem postupu skupiny CMDh byl 30. leden 2017 a vzhledem k tomu, že nebylo dosaženo dohody, předložil referenční členský stát dne 31. ledna 2017 postup a námítky vznesené Spojeným královstvím ohledně zrušení kontraindikace pro podskupinu pediatrické populace léčené antracyklinem k přezkoumání výboru CHMP.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Poškození srdce v souvislosti s antracyklinem může být akutní a projevuje se jako akutní srdeční selhání, snížení frakčního zkrácení nebo změny ve smyslu zesílení komorové stěny. Obvykle se vyskytuje během léčby nebo během prvních let po léčbě. Opožděné účinky se obvykle projevují jako městnavé srdeční selhání, ke kterému může dojít až 20 let po léčbě. Přestože studie naznačují, že neexistuje žádná bezpečná dávka antracyklinu, je známo, že riziko antracyklinem vyvolané kardiotoxicity roste s vyšším kumulativním dávkováním. Z pokynů vyplývá, že s dávkami nad 250 mg/m² souvisí riziko pro srdce dostatečné pro vypracování doporučení k celoživotnímu sledování¹. Vysoké kumulativní dávky antracyklinu se u pediatrické populace používají jen zřídka, nicméně jsou vyžadovány pro léčbu některých patologických stavů, jako jsou sarkomy a relaps akutní myeloidní leukémie. Dotčení dětských pacientů, kteří jsou z toho důvodu léčeni, jsou vystaveni vysokému riziku akutní antracyklinové kardiotoxicity v důsledku podání vysokých dávek chemoterapie, a proto je u tohoto velmi malého počtu pacientů nutná léčba kardioprotektivní látkou.

¹ Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S. a kol. 'Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group' Lancet Oncology („Doporučení pro sledování kardiomyopatie u pacientů, kteří přežili rakovinu v dětství: Zpráva mezinárodní harmonizační skupiny pro doporučení ohledně pozdních dopadů dětské rakoviny“ Lancet Oncology, ročník 16(3), březen 2015, s. e123-e136.

Údaje posuzované během postupu přezkoumání podle článku 31 v roce 2011 připisovaly karcinogenní potenciál dexrazoxanu jeho cytotoxickému účinku a výskytu sekundárních maligních nádorů u dětské populace. Tyto údaje odůvodnily zavedení kontraindikace přípravku u dětí ve věku od 0 do 18 let.

Hodnocení údajů předložených v rámci tohoto postupu umožnilo lépe charakterizovat riziko krátkodobých účinků na sekundární primární malignity, myelosupresi a infekce po léčbě pomocí dexrazoxanu u dětí podstupujících chemoterapii s režimy na bázi antracyklinu. Nicméně stále přetrvávají nejistoty ohledně dlouhodobých účinků dexrazoxanu u dětí. Účinnost dexrazoxanu jako kardioprotektivní látky u dětí byla prokázána pro kumulativní dávky antracyklinu až od 300 mg/m², a to buď v důsledku nízkého počtu klinických srdečních příhod u pacientů v zahrnutých randomizovaných kontrolovaných hodnoceních, nebo v důsledku nízkého počtu pacientů, kteří byli léčeni nižšími kumulativními dávkami antracyklinů, a relativně krátké doby sledování těchto pacientů. Při vyšších kumulativních dávkách antracyklinů studie (včetně několika randomizovaných kontrolovaných hodnocení a nerandomizovaných studií) ukázaly, že dexrazoxan může zlepšit zástupné kardiální markery, a tudíž zmírnit subklinickou akutní kardiotoxicitu. I když kardiální markery používané v původních studiích nemusí být stejně robustní jako ty, které se používají v současné době, poskytují některé důkazy o akutním kardioprotektivním účinku dexrazoxanu. V současné době však není stanovena žádná korelace mezi použitými srdečními markery a dlouhodobými kardioprotektivními účinky dexrazoxanu, jelikož nejsou k dispozici data vzhledem k potřebné délce sledování. Neexistují proto žádné robustní dlouhodobé údaje o účinnosti, které by prokázaly, že používání dexrazoxanu v pediatrické populaci zabráňuje chronickým nebo dlouhodobým kardiotoxickým účinkům antracyklinů.

Z hlediska výskytu sekundární primární malignity u dětí po expozici dexrazoxanu, a to až 12 let po léčbě, jsou údaje povzbudivé. Posuzované údaje jsou však pro upokojení stále nedostatečné, pokud jde o výskyt dlouhodobého rizika sekundární primární malignity, a to především solidních sekundární primární malignit. Posouzení tohoto rizika je zkresleno souběžnou chemoterapeutickou léčbou, nízkým počtem pacientů a celkovou vzácností výskytu sekundární primární malignity. Je možné, že studie neměla dostatečné zdroje na to, aby zaznamenala statisticky potvrzené zvýšení sekundární primární malignity. Odhalit zkreslující faktory příčiny sekundární primární malignity by bylo obtížné a celkové dlouhodobé riziko sekundární primární malignity je v současné době nadále neznámé.

Výbor CHMP poznamenal, že držitel rozhodnutí o registraci ve svém plánu řízení rizik náležitým způsobem zohlední probíhající observační studii (Účinky dexrazoxan-hydrochloridu na biomarkery spojené s kardiomyopatií a srdečním selháním po léčbě rakoviny, NCT01790152.).

Výbor CHMP byl informován o tom, že držitel rozhodnutí o registraci provede s cílem shromáždit údaje o použití dexrazoxanu v pediatrické populaci, výskytu nežádoucích příhod (např. sekundární malignity, myelosuprese a infekce) a dlouhodobých (> 12 let) srdečních účincích (včetně srdečního selhání, selhání levé komory) prospektivní studii bezpečnosti u dětí s použitím stávajících registrů nádorových onemocnění.

Je známo, že dexrazoxan ůže zvýšit riziko myelosuprese a infekcí. Tato rizika lze však minimalizovat vhodnými opatřeními, která jsou v současné době součástí standardních protokolů pediatrické léčby. Kromě toho jsou k dispozici důkazy, že v důsledku možného myelosupresivního účinku dexrazoxanu nedochází ke zpoždění chemoterapeutické léčby. Navíc protinádorový účinek antracyklinu nebyl z krátkodobého (do 5 let po léčbě) až střednědobého (do 12 let po léčbě) hlediska použitím dexrazoxanu narušen.

V této souvislosti a s ohledem na

- vysoké riziko dlouhodobého výskytu závažné kardiomyopatie při použití vysoké kumulativní dávky antracyklinu u dětí a dospívajících,

- léčebnou potřebu vysokého dávkového režimu antracyklinu u patologie, jako je sarkom nebo relapsy akutní myeloidní leukémie u dětí a dospívajících,
- aktualizované údaje o bezpečnosti vedoucí k upokojení, pokud jde o výskyt sekundární primární malignity, a to zejména akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu,

se výbor CHMP domnívá, že předložené údaje podporují odstranění kontraindikace přípravku Cardioxane u podskupiny pediatrické populace, která užívá vysoké kumulativní dávky antracyklinu (nad 300 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu).

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup přezkoumání podle článku 13 nařízení (ES) č. 1234/2008,
- výbor zvážil údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci týkající se námitek vznesených ohledně zrušení kontraindikace přípravku Cardioxane u dětí a dospívajících, kteří užívali vysoké kumulativní dávky antracyklinu,
- výbor vzal na vědomí upokojující údaje o bezpečnosti týkající se výskytu sekundárních primárních malignit, zejména akutní myelogenní leukémie a myelodysplastického syndromu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let, vysoké riziko dlouhodobého výskytu závažné kardiomyopatie při použití vysoké kumulativní dávky antracyklinu u dětí a dospívajících a léčebnou potřebu vysokého dávkového režimu antracyklinu u patologie, jako je sarkom nebo relapsy akutní myelogenní leukémie u dětí a dospívajících,
- výbor dospěl k závěru, že s ohledem na výše uvedené skutečnosti je oprávněné omezit kontraindikaci přípravku Cardioxane u dětí ve věku 0 až 18 let, které užívají nízké kumulativní dávky antracyklinu (méně než 300 mg/m² doxorubicinu nebo ekvivalentu),
- výbor zastával stanovisko, že je nutné provést změny v informacích o přípravku a zavést běžné činnosti v oblasti běžné farmakovigilance ve formě konkrétních dotazníků sledování s cílem shromáždit údaje o bezpečnosti a účinnosti během používání léčivého přípravku u dětí.

Výbor na základě toho doporučuje změnu v registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny změny uvedené v příloze III stanoviska výboru CHMP a v plánu řízení rizik budou provedeny výše uvedené změny.