

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Der er indgivet en gruppe af type II-ændringsansøgninger i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure for Cardioxane, 500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning. I ændringsansøgningen blev der primært søgt om:

- udvidelse af indikationen fra "voksne patienter med fremskreden og/eller metastatisk brystkræft" til "kræftpatienter"
- sletning af kontraindikationen for børn og unge

Referencemedlemsstaten er: FR

De berørte medlemsstater er: CZ, DE, ES, IT, NL, PL og UK.

Den gensidige anerkendelsesprocedure (FR/V/0283/001/II/002) blev indledt 28.11.2015.

Referencemedlemsstaten fandt, at de af markedsføringstilladelsesindehaveren fremlagte data ikke underbyggede udvidelse af indikationen til voksne tilstrækkeligt. Den først ansøgte ændring om udvidelse af indikationen til "kræftpatienter" blev derfor afvist.

Referencemedlemsstaten vurderede desuden, at det på baggrund af de fremlagte data ikke var acceptabelt helt at slette kontraindikationen for børn som anmodet af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Referencemedlemsstaten fandt det dog acceptabelt at lette kontraindikationen for børn og foreslog at begrænse den til børn, der modtager lave kumulative doser af antracycliner (mindre end 300 mg/m² doxorubicin eller ækvivalent dermed).

Det Forenede Kongerige var ikke enig i referencemedlemsstatens vurdering vedrørende sletning af kontraindikationen for en bestemt undergruppe af den pædiatriske population. På baggrund af den potentielle alvorlige risiko for folkesundheden, der var taget op af Det Forenede Kongerige, indbragte Frankrig 4.11.2016 proceduren for Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), i henhold til artikel 13, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1234/2008. CMDh's 60-dages procedure blev indledt 2.12.2016.

Dag 60 i CMDh-proceduren var 30.1.2017, og da der ikke kunne opnås enighed, foretog referencemedlemsstaten 31.1.2017 en indbringelse for CHMP af proceduren og Det Forenede Kongeriges indsigelser over for ophævelsen af kontraindikationen for en undergruppe af den pædiatriske population, der blev behandlet med antracycliner.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Antracyclinrelateret hjerteskatte kan være akut og manifestere sig som akut hjertesvigt, reduktion i forkortningsfraktionen eller ændringer i ventriklens vægtykkelse. Dette indtræffer sædvanligvis i løbet af behandlingen eller inden for de første år efter behandlingen. Forsinkede virkninger manifesterer sig sædvanligvis som venstresidig hjerteinsufficiens, der kan opstå op til 20 år efter behandling. Selv om undersøgelser tyder på, at der ikke findes nogen sikker dosis af antracyclin, vides det, at risikoen for antracyclininduceret kardiotoxicitet stiger med højere kumulativ dosering. Af retningslinjer kan det udledes, at ved en dosis over 250 mg/m² er den kardiale risiko tilstrækkelig til at anbefale livsvarig overvågning¹. Høje kumulative doser antracyclin anvendes sjældent hos den pædiatriske population, men efterspørges til behandling af visse sygdomme såsom sarkomer og recidiverende akut myeloid leukæmi. De berørte pædiatriske patienter, der følgelig behandles, er i høj risiko for akut

¹ Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S., et al. "Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group" *Lancet Oncology*, Vol. 16(3), March 2015, p. e123-e136

antracyclininduceret kardiotoxicitet som følge af at have fået høje doser kemoterapi. Der er derfor behov for behandling med et kardioprotektivt middel hos dette meget lave antal patienter.

De data, der blev vurderet i forbindelse med artikel 31-henvisningsproceduren i 2011, vedrørte det karcinogene potentiale af dexrazoxan betinget af dets cytotoxiske aktivitet samt forekomsten af sekundære maligne neoplasmer hos den pædiatriske population. Sådanne data var grundlag for, at der blev indført en kontraindikation af produktet hos børn fra 0 til 18 år.

Vurderingen af de data, der er indsendt som led i denne procedure, har givet bedre mulighed for at karakterisere risikoen ved de kortsigtede virkninger på sekundære primære maligniteter, myelosuppression og infektioner efter behandling med dexrazoxan hos børn, der gennemgår kemoterapi med et antracyclinbaseret regime. Der tilbagestår dog fortsat usikkerheder vedrørende langsigtede virkninger for dexrazoxan hos børn. Dexrazoxans virkning som kardioprotektivt middel er ikke godtgjort hos børn ved kumulative antracyclindoser på mindre end 300 mg/m². Dette skyldes enten en lav andel af kardiale kliniske hændelser hos patienter i de omfattede randomiserede kontrollerede undersøgelser eller det ringe antal patienter behandlet med lavere kumulative doser antracycliner og den relativt korte opfølgingsvarighed for disse patienter. Ved højere kumulative antracyclindoser har undersøgelser (herunder flere randomiserede kontrollerede undersøgelser og ikke-randomiserede undersøgelser) vist, at dexrazoxan kunne forbedre de kardiale surrogatmarkører og derfor reducere den subkliniske akutte kardiotoxicitet. Skønt de kardiale markører i de oprindelige undersøgelser ikke nødvendigvis er så robuste som de, der anvendes nu, giver de nogen evidens for dexrazoxans akut kardioprotektive virkning. På nuværende tidspunkt er korrelationen mellem de anvendte kardiale markører og de langsigtede kardioprotektive virkninger af dexrazoxan imidlertid ikke fastlagt, da der ikke foreligger data på grund af den nødvendige opfølgingsvarighed. Der er derfor ingen robuste langtidsdata om virkning, der viser, at anvendelsen af dexrazoxan forhindrer de kroniske eller langsigtede kardiotoxiske virkninger af antracycliner hos den pædiatriske population.

Hos børn, der har været udsat for dexrazoxan, er dataene betryggende, hvad angår forekomsten af sekundære primære maligniteter, op til 12 år efter behandlingen. De vurderede data er dog stadig utilstrækkelige til at være betryggende, hvad angår den langsigtede risiko for sekundære primære maligniteter, navnlig massive tumorer. Vurderingen af denne risiko konfunderes af samtidig kemoterapi, ringe patientantal og af, at sekundære primære maligniteter generelt er sjældne. Undersøgelsernes styrke har muligvis ikke været tilstrækkelig til, at der kan iagttages en statistisk bekræftet stigning i sekundære primære maligniteter. At udrede konfunderende faktorer i forbindelse med årsagen til sekundære primære maligniteter vil være vanskeligt, og den langsigtede risiko for sekundære primære maligniteter er på nuværende tidspunkt i det store hele ukendt.

CHMP noterede sig, at indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at det igangværende observationsstudie (virkningerne af dexrazoxanhydrochlorid på biomarkører for kardiomyopati og hjertesvigt efter kræftbehandling, NCT01790152.) på passende måde afspejles i risikostyringsplanen.

CHMP blev informeret om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen vil gennemføre en prospektiv sikkerhedsundersøgelse hos børn ved hjælp af eksisterende kræftregistre, idet der indsamles data om anvendelse af dexrazoxan hos den pædiatriske population, forekomsten af uønskede hændelser (f.eks. sekundære maligniteter, myelosuppression og infektioner) og de langsigtede (> 12 år) kardiale virkninger (herunder hjertesvigt, svigt af venstre ventrikel).

Det er anerkendt, at dexrazoxan kan øge risikoen for myelosuppression og infektioner, en risiko, der dog kan minimeres gennem passende foranstaltninger, som nu indgår i standardprotokoller for pædiatrisk behandling. Der er desuden evidens for, at kemoterapi ikke forsinkes som følge af en potentiel myelosuppressiv virkning af dexrazoxan. Anvendelse af dexrazoxan modvirkede desuden ikke antracycliners antitumoreffekt hverken på kort sigt (op til 5 år efter behandling) eller på mellemlang sigt (op til 12 år efter behandling).

I denne sammenhæng og i betragtning af

- den høje høj risiko for langsigtet forekomst af svær kardiomyopati ved anvendelse af en høj kumuleret antracyclindosis hos børn og unge
- det medicinske behov for et højdosisregime for antracyclin ved sygdomme såsom sarkom eller recidiverende akut myeloid leukæmi hos børn og unge
- betryggende ajourførte sikkerhedsdata angående forekomsten af sekundære primære maligniteter, navnlig akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom

finder CHMP, at de forelagte data understøtter fjernelsen af kontraindikationen for Cardioxane for den del af den pædiatriske population, der får en høj kumulativ antracyclindosis (over 300 mg/m² doxorubicin eller ækvivalent dermed).

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 13 i forordning (EF) nr. 1234/2008
- udvalget behandlede de af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte oplysninger i forbindelse med indsigelserne mod ophævelsen af kontraindikationen for Cardioxane hos børn og unge, som får en høj kumulativ dosis af antracyclin
- udvalget noterede sig de betryggende sikkerhedsdata om forekomsten af sekundære primære maligniteter, navnlig akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom, hos børn og unge i alderen 0 til 18 år, den høje risiko for langsigtet forekomst af svær kardiomyopati ved anvendelse af en høj kumuleret dosis antracyclin hos børn og unge, og det medicinske behov for et højdosisregime for antracyclin til sygdomme såsom sarkom eller recidiverende akut myeloid leukæmi hos børn og unge
- udvalget konkluderede, at det på baggrund af ovenstående er begrundet at begrænse kontraindikationen for Cardioxane hos børn i alderen 0 til 18 år, som får en lav kumulativ antracyclindosis (mindre end 300 mg/m² doxorubicin eller ækvivalent dermed)
- udvalget var af den opfattelse, at der behøves ændringer af produktinformationen samt indførelse af rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter i form af specifikke opfølgende spørgeskemaer til indsamling af oplysninger om sikkerheden og virkningen af lægemidlet hos børn

anbefaler udvalget, at ændringen af betingelserne i markedsføringstilladelsen godkendes for de lægemidler, der er omhandlet i bilag I til CHMP's udtalelse, under forudsætning af gennemførelse af de ændringer af produktinformationen, som er anført i bilag III til CHMP's udtalelse og de ændringer af risikostyringsplanen, som er beskrevet ovenfor