

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Es wurde ein Antrag auf eine Zusammenfassung von Typ-II-Änderungen im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung für Cardioxane 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung eingereicht. Die wichtigsten beantragten Änderungen waren:

- Erweiterung des Anwendungsgebietes von „erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs“ zu „Krebspatienten“
- Entfernen der Gegenanzeige für Kinder und Jugendliche

Der Referenzmitgliedstaat (RMS) ist: FR

Die betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) sind: CZ, DE, ES, IT, NL, PL und UK.

Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung FR/H/0283/001/II/27G wurde am 28.11.2015 eingeleitet.

Der RMS war der Auffassung, dass keine der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten hinreichend unterstützend waren, um das Anwendungsgebiet bei Erwachsenen zu erweitern; daher wurde die erste beantragte Änderung der Erweiterung des Anwendungsgebietes zu „Krebspatienten“ abgelehnt.

Außerdem erachtete der RMS es angesichts der vorgelegten Daten als nicht akzeptabel, die Gegenanzeige für Kinder und Jugendliche, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gefordert, vollständig zu entfernen. Allerdings befand der RMS es als akzeptabel, die Gegenanzeige für Kinder und Jugendliche zu entschärfen, und schlug eine Begrenzung auf Kinder und Jugendliche vor, die niedrige kumulative Anthracyclin-Dosen erhalten (unter 300 mg/m² Doxorubicin oder eines äquivalenten Arzneimittels).

Das Vereinigte Königreich stimmte der Beurteilung des RMS in Bezug auf das Entfernen der Gegenanzeige für eine Untergruppe der pädiatrischen Population nicht zu. Angesichts der Bedenken bezüglich des potenziellen schweren Risikos für die öffentliche Gesundheit, die vom Vereinigten Königreich erhoben wurden, wurde das Verfahren am 4.11.2016 von Frankreich gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) verwiesen. Das 60-Tage-Verfahren der CMDh wurde am 2.12.2016 eingeleitet.

Tag 60 des Verfahrens der CMDh war am 30.1.2017. Da keine Einigung erzielt werden konnte, wurden das Verfahren und die vom Vereinigten Königreich erhobenen Einwände gegen die Aufhebung der Gegenanzeige für eine Untergruppe einer mit Anthracyclin behandelten pädiatrischen Population am 31.1.2017 vom RMS an den CHMP verwiesen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Mit Anthracyclin im Zusammenhang stehende kardiale Schäden können akut sein und sich als akutes Herzversagen, eine Reduktion der Verkürzungsfraction oder Veränderungen der ventrikulären Wandverdickung äußern. Dies tritt üblicherweise während der Behandlung oder innerhalb der ersten Jahre nach der Behandlung auf. Verzögerte Wirkungen äußern sich in der Regel als kongestives Herzversagen, das bis zu 20 Jahre nach der Behandlung auftreten kann. Obwohl Studien darauf hinweisen, dass es keine sichere Dosis von Anthracyclin gibt, ist bekannt, dass das Risiko einer durch Anthracyclin induzierten Kardiotoxizität bei höheren kumulativen Dosierungen steigt; Leitlinien deuten an, dass das kardiale Risiko bei mehr als 250 mg/m² hinreichend ist, um eine lebenslange

Überwachung zu empfehlen.¹ Hohe kumulative Dosen von Anthracyclin werden in der pädiatrischen Population selten angewendet; allerdings sind sie bei der Behandlung einiger Pathologien, wie etwa bei Sarkomen und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie, erforderlich. Die betroffenen pädiatrischen Patienten, die dementsprechend behandelt werden, unterliegen einem hohen Risiko einer akuten durch Anthracyclin induzierten Kardiotoxizität infolge der hohen Dosen der erhaltenen Chemotherapie; daher ist in dieser sehr kleinen Gruppe von Patienten eine Behandlung mit einem kardioprotektiven Arzneimittel erforderlich.

Die während des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 im Jahr 2011 beurteilten Daten berücksichtigten das karzinogene Potenzial von Dexrazoxan (DRZ) aufgrund seiner zytotoxischen Wirkung und in Bezug auf das Auftreten sekundärer maligner Neoplasmen in der pädiatrischen Population; derartige Daten rechtfertigten die Einführung einer Gegenanzeige des Arzneimittels für Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 18 Jahren.

Die Bewertung der als Teil dieses Verfahrens eingereichten Daten erlaubten eine bessere Charakterisierung des Risikos der kurzfristigen Wirkungen auf sekundäre Primärmalignome (SPM), Myelosuppression und Infektionen nach der Behandlung mit DRZ bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Chemotherapie mit Anthracyclin-haltigen Regimes unterziehen. Allerdings bestehen noch immer Unsicherheiten in Bezug auf die langfristigen Wirkungen von DRZ bei Kindern und Jugendlichen. Die Wirksamkeit von DRZ als kardioprotektives Arzneimittel wurde bei Kindern und Jugendlichen mit kumulativen Anthracyclin-Dosen von unter 300 mg/m² nicht nachgewiesen. Dies ist entweder auf die niedrige Rate an klinischen kardialen Ereignissen bei Patienten, die in die randomisierten kontrollierten Studien (RKS) aufgenommen wurden, oder die kleine Anzahl an Patienten, die mit niedrigeren kumulativen Anthracyclin-Dosen behandelt wurden, und die relativ kurze Dauer der Nachbeobachtung dieser Patienten zurückzuführen. Bei höheren kumulativen Anthracyclin-Dosen zeigten die Studien (einschließlich mehrerer RKS und nicht-randomisierter Studien), dass DRZ die kardialen Surrogatmarker verbessert und somit die subklinische akute Kardiotoxizität senkt. Obwohl die kardialen Marker, die in den ursprünglichen Studien verwendet wurden, möglicherweise nicht so robust wie die heutzutage verwendeten sind, liefern sie eine gewisse Evidenz für eine akute kardioprotektive Wirkung von DRZ. Allerdings wurde bisher keine Korrelation zwischen den verwendeten kardialen Markern und den langfristigen kardioprotektiven Wirkungen von DRZ nachgewiesen, da aufgrund der Länge der benötigten Nachbeobachtung keine Daten verfügbar sind. Es gibt daher keine robusten Langzeit-Wirksamkeitsdaten, die nachweisen, dass die Anwendung von DRZ den chronischen oder langfristigen kardiotoxischen Wirkungen von Anthracyclinen in der pädiatrischen Population vorbeugt.

Die Daten sind in Bezug auf das Auftreten von SPM bei Kindern und Jugendlichen nach Exposition gegenüber DRZ bis zu 12 Jahre nach der Behandlung bestätigend. Allerdings sind die beurteilten Daten noch unzureichend, um eine Bestätigung bezüglich des Bestehens eines langfristigen Risikos für SPM, insbesondere solide SPM, zu liefern. Die Beurteilung dieses Risikos wird durch die gleichzeitige Chemotherapie, die kleine Anzahl an Patienten und die Seltenheit von SPM insgesamt verzerrt. Die Studien verfügen möglicherweise nicht über eine hinreichende Teststärke (Power), um einen statistisch bestätigten Anstieg von SPM festzustellen. Das Entzerren der Störfaktoren für die Ursache von SPM wäre schwierig und das langfristige Gesamtrisiko für SPM bleibt bis dato unbekannt.

Der CHMP stellte fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die laufende Beobachtungsstudie (Wirkungen von Dexrazoxanhydrochlorid auf Biomarker im Zusammenhang mit Kardiomyopathie und Herzversagen nach Krebsbehandlung, NCT01790152) in seinem Risikomanagementplan angemessen darstellt.

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), März 2015, S. e123-e136

Der CHMP wurde darüber informiert, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Sicherheitsstudie bei Kindern und Jugendlichen unter Verwendung der bestehenden Krebsregister zur Erfassung von Daten zur Anwendung von Dexrazoxan in der pädiatrischen Population, zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse (z. B. sekundäre maligne Erkrankungen, Myelosuppression und Infektionen) und zu den langfristigen (>12 Jahre) kardialen Wirkungen (einschließlich Herzversagen, Linksherzinsuffizienz) durchführen wird.

Es ist anerkannt, dass DRZ das Risiko für Myelosuppression und Infektionen erhöhen kann; allerdings können diese Risiken durch angemessene Maßnahmen, die derzeit in den pädiatrischen Standardbehandlungsprotokollen enthalten sind, minimiert werden. Außerdem liegt Evidenz vor, dass es zu keiner Verzögerung der Chemotherapie infolge einer potenziellen myelosuppressiven Wirkung von DRZ kommt. Darüber hinaus wurde kurzfristig (bis zu 5 Jahre nach der Behandlung) bis mittelfristig (bis zu 12 Jahre nach der Behandlung) die Wirksamkeit von Anthracyclin gegen Tumore durch die Anwendung von DRZ nicht beeinträchtigt.

In diesem Zusammenhang und unter Berücksichtigung

- des hohen Risikos eines langfristigen Auftretens schwerer Kardiomyopathien bei Anwendung hoher kumulativer Anthracyclin-Dosen bei Kindern und Jugendlichen,
- des medizinischen Bedarfs hoher Anthracyclin-Dosisregimes bei Pathologien wie Sarkomen oder AML-Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen sowie
- der aktualisierten Sicherheitsdaten, die zu einer Bestätigung in Bezug auf das Auftreten von SPM, insbesondere AML und MDS, führen,

war der CHMP der Auffassung, dass die vorgelegten Daten die Entfernung der Gegenanzeige für Cardioxane für die Untergruppe der pädiatrischen Population, die hohe kumulative Anthracyclin-Dosen erhalten (über 300 mg/m² Doxorubicin oder eines äquivalenten Arzneimittels) unterstützen.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Daten, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit den erhobenen Einwänden gegen die Aufhebung der Gegenanzeige für Cardioxane bei Kindern und Jugendlichen, die hohe kumulative Anthracyclin-Dosen erhalten, eingereicht hatte.
- Der Ausschuss nahm die bestätigenden Sicherheitsdaten zum Auftreten sekundärer Primärmalignome, insbesondere der akuten myeloischen Leukämie und des myelodysplastischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren, das hohe Risiko für das langfristige Auftreten schwerer Kardiomyopathien bei Anwendung hoher kumulativer Anthracyclin-Dosen bei Kindern und Jugendlichen und den medizinischen Bedarf hoher Anthracyclin-Dosisregimes bei Pathologien wie Sarkomen oder Rezidiven akuter myeloischer Leukämie bei Kindern und Jugendlichen zur Kenntnis.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass es angesichts der oben genannten Punkte gerechtfertigt ist, die Gegenanzeige für Cardioxane bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren, die niedrige kumulative Anthracyclin-Dosen (unter 300 mg/m² Doxorubicin oder eines äquivalenten Arzneimittels) erhalten, zu begrenzen.

- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen sowie die Einführung routinemäßiger Pharmakovigilanzaktivitäten in Form spezifischer Nachbeobachtungsfragebögen zur Erfassung von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen notwendig sind.

empfahl der Ausschuss folglich die Gewährung der Änderung an den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die in Anhang I des Gutachtens des CHMP genannten Arzneimittel vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation gemäß Anhang III des Gutachtens des CHMP und der wie oben beschriebenen Änderungen des Risikomanagementplans.