

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Подадено е заявление за групиране на промени от тип II за Cardioxane 500 mg прах за инфузионен разтвор съгласно процедурата по взаимно признаване. Основните поискани промени са:

- разширяване на показанието от „възрастни пациенти с авансирал и/или метастатичен рак на гърдата“ до „пациенти с раково заболяване“.
- премахване на противопоказанието при деца и юноши.

Референтната държава членка (RMS) е: Франция

Засегнатите държави членки (CMS) са: Чешка република, Германия, Испания, Италия, Нидерландия, Полша и Обединено кралство.

Процедурата по взаимно признаване FR/H/0283/001/II/27G започна на 28.11.2015 г.

RMS счита, че данните, представени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), не подкрепят в достатъчна степен разширяването на показанието при възрастни; поради това първата поискана промяна за разширяването на показанието до „пациенти с раково заболяване“ е отхвърлена.

Освен това, предвид представените данни, RMS счита за неприемливо цялостното премахване на противопоказанието при деца, както е поискано от ПРУ. Въпреки това RMS счита за приемливо стесняването на противопоказанието при деца и предлага то да бъде ограничено до деца, на които се прилагат ниски кумулативни дози антрациклин (по-малко от 300 mg/m<sup>2</sup> доксорубицин или еквивалент).

Обединеното кралство не се съгласява с оценката на RMS, свързана с премахването на противопоказанието за определена подгрупа на педиатричната популация. Предвид потенциалния сериозен риск за общественото здраве, повдигнат от Обединеното кралство, на 4.11.2016 г. Франция отнесе процедурата до Координационната група за процедурите по взаимно признаване и за децентрализираните процедури — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) съгласно член 13, параграф 1 на Регламент (ЕО) № 1234/2008. Шестдесетдневната процедура на CMDh започна на 2.12.2016 г.

Шестдесетият ден на процедурата на CMDh беше на 30.1.2017 г. и тъй като не се постигна споразумение, процедурата и възраженията, повдигнати от Обединеното кралство за вдигане на противопоказанието за лекувана с антрациклин подгрупа на педиатричната популация, бяха отнесени от RMS до CHMP на 31.1.2017 г.

## Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Свързаното с антрациклин сърдечно увреждане може да е остро, проявяващо се като остра сърдечна недостатъчност, намаляване на фракцията на скъсяване или като промени в изтъняването на камерната стена. Това обикновено се случва по време на лечението или в рамките на първите години след лечението. Забавените ефекти обикновено се проявяват като конгестивна сърдечна недостатъчност, която може да възникне до 20 години след лечението. Въпреки че някои проучвания предполагат, че няма безопасна доза антрациклин, известно е, че рискът от кардиотоксичност, предизвикана от антрациклин, се увеличава при по-високи кумулативни дози; насоките предполагат, че над 250 mg/m<sup>2</sup> е налице достатъчен сърдечен риск, за да се предоставят препоръки за доживотно наблюдение<sup>1</sup>. Високи кумулативни дози

<sup>1</sup> 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

антрациклин рядко се използват в педиатричната популация; въпреки това те са необходими за лечението на някои патологии, като саркоми и рецидивираща остра миелоидна левкемия (ОМЛ). При засегнатите педиатрични пациенти, лекувани последователно, е налице висок риск от остра антрациклинова кардиотоксичност като следствие от високите дози, получени при химиотерапия; поради това при тези много малко на брой пациенти е необходимо лечение с кардиопротективен агент.

В данните, оценени по време на процедурата по сезиране по чл. 31 през 2011 г., се разглеждат карциногенният потенциал на дексразоксан поради неговата цитотоксична активност и появата на вторични злокачествени неоплазми при педиатричната популация; тези данни оправдават въвеждането на противопоказание за продукта при деца на възраст от 0 до 18 години.

Оценката на данните, които са представени като част от тази процедура, позволяват по-добро охарактеризиране на риска от краткосрочните ефекти върху повторните първични злокачествени образувания (SPM), миелосупресията и инфекциите след лечение с DRZ при деца, които са на химиотерапия със схеми, базирани на антрациклин. Въпреки това все още има неяснота по отношение на дългосрочните ефекти на DRZ при деца. Ефикасността на DRZ като кардиопротектор не е установена при деца за кумулативни дози антрациклин под 300 mg/m<sup>2</sup>. Това се дължи или на ниската честота на клинични сърдечни събития при пациенти във включените RCT, или на малкия брой пациенти, които са лекувани с по-ниски кумулативни дози антрациклини, и на относително кратката продължителност на проследяване на тези пациенти. При по-високи кумулативни дози антрациклини в проучванията (в това число различни RCTS и не рандомизирани проучвания) е установено, че DRZ може да подобри сурогатните сърдечни маркери и по този начин да намали субклиничната остра кардиотоксичност. Въпреки че сърдечните маркери, използвани в оригиналните проучвания, е възможно да не са толкова надеждни, колкото използваните понастоящем, те предоставят известно доказателство за острия кардиопротективен ефект на DRZ. Понастоящем обаче няма установена корелация между използваните сърдечни маркери и дългосрочните кардиопротективни ефекти на DRZ, тъй като липсват данни поради продължителността на необходимото проследяване. Следователно липсват надеждни данни за дългосрочна ефективност, които да установят, че използването на DRZ предотвратява хроничните или дългосрочните кардиотоксични ефекти на антрациклините при педиатричната популация.

Данните са обнадеждаващи относно появата на SPM при деца след експозиция на DRZ до 12 години след лечението. Въпреки това оценените данни все още са недостатъчни, за да са убедителни относно появата на дългосрочен риск от SPM, в частност на твърди SPM. Съпътстващите химиотерапевтични лечения, малкият брой пациенти и общата рядкост на SPM събития възпрепятстват оценката на този риск. Възможно е проучванията да не притежават достатъчно статистическа мощност, за да се потвърди увеличаване на SPM. Трудно е да се установят факторите за появата на SPM и понастоящем дългосрочният риск от SPM остава неизвестен.

СНМР отбелязва, че ПРУ ще отрази текущото наблюдаващо проучване (Ефекти на дексразоксан хидрохлорид върху биомаркери, свързани с кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност след лечение на рак, NCT01790152) в своя план за управление на риска, както е подходящо.

СНМР е уведомен, че ПРУ ще проведе проспективно проучване на безопасността при деца, като използва съществуващи регистри за ракови заболявания, за да събере данни за употребата на дексразоксан в педиатричната популация, появата на нежелани събития (напр. вторични

---

Guideline Harmonization Group' (Препоръки за наблюдение на кардиомиопатия при преживелите раково заболяване в детството: доклад на Международната група по хармонизиране на насоките относно късните ефекти от раково заболяване в детството) Lancet Oncology, Vol. 16(3), March 2015, p. e123-e136

злокачествени образувания, миелосупресия и инфекции) и дългосрочните (>12 години) сърдечни ефекти (включително сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност).

Потвърдено е, че DRZ може да увеличи риска от миелосупресия и инфекции; въпреки това тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи мерки, които понастоящем присъстват в стандартните протоколи за педиатрично лечение. Освен това има доказателства, че няма забавяне на химиотерапевтичното лечение в резултат на потенциалния ефект на миелосупресия на DRZ. Нещо повече, в краткосрочен (до 5 години след лечението) до средносрочен план (до 12 години след лечението) противотуморната ефикасност на антрациклин не е компрометирана от използването на DRZ.

В този контекст и като се има предвид:

- високият риск от дългосрочна поява на тежка кардиомиопатия при използване на висока кумулативна доза антрациклин при деца и юноши
- медицинската необходимост от схема с висока дозировка на антрациклин за патологии като рецидиви на сарком или ОМЛ при деца и юноши
- актуализираните данни за безопасност, които са обнадеждаващи по отношение на появата на SPM, в частност ОМЛ и миелодиспластичен синдром (МДС),

CHMP счита, че представените данни подкрепят премахването на противопоказанието за Cardioxane за подгрупата от педиатричната популация, на която се прилагат високи кумулативни дози антрациклин (над 300 mg/m<sup>2</sup> доксорубицин или еквивалент).

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008.
- Комитетът взе предвид данните, представени от ПРУ във връзка с възраженията, повдигнати за вдигането на показанието за Cardioxane при деца и юноши, на които се прилагат високи кумулативни дози антрациклин.
- Комитетът отбеляза обнадеждаващите данни за безопасност относно появата на повторни първични злокачествени образувания, в частност остра миелогенна левкемия и миелодиспластичен синдром при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години, високия риск от дългосрочна поява на тежка кардиомиопатия, когато се използва висока кумулативна доза антрациклин при деца и юноши, и медицинската необходимост от схема с висока дозировка на антрациклин за патологии като рецидиви на сарком или остра миелогенна левкемия при деца и юноши
- Комитетът заключи, че с оглед на горното ограничаването на противопоказанието за Cardioxane при деца на възраст от 0 до 18 години, на които се прилагат ниски кумулативни дози антрациклин (по-малко от 300 mg/m<sup>2</sup> доксорубицин или еквивалент), е оправдано.
- Становището на Комитета е, че са необходими промени в информацията за продукта, както и въвеждането на рутинни дейности по проследяване на лекарствената безопасност под формата на специфични проследяващи въпросници за събиране на данни за безопасността и ефективността за използването на лекарствения продукт при деца.

В резултат на това Комитетът препоръчва да се предостави промяна на условията на разрешението за употреба на лекарствения продукт, изброени в Приложение I към становището на CHMP, предмет на промените в информацията за продукта, както са посочени в Приложение III

към становището на СНМР, и промените в плана за управление на риска, както са описани по-горе.