

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Υποβλήθηκε αίτηση για ομαδοποίηση των τροποποιήσεων τύπου II στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης του Cardioxane, 500 mg κόπυς για διάλυμα για έγχυση. Οι βασικές αλλαγές που ζητήθηκαν στην τροποποίηση ήταν:

- διεύρυνση της ένδειξης από «ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο ή/και μεταστατικό καρκίνο μαστού» σε «ασθενείς με καρκίνο».
- αφαίρεση της αντένδειξης σε παιδιά και εφήβους

Το κράτος μέλος αναφοράς είναι: FR

Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είναι: CZ, DE, ES, IT, NL, PL και UK.

Η διαδικασία της αμοιβαίας αναγνώρισης FR/H/0283/001/II/27G ξεκίνησε στις 28 Νοεμβρίου 2015.

Το κράτος μέλος αναφοράς θεώρησε ότι κανένα από τα δεδομένα που παρουσιάζονται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) δεν τεκμηριώνει επαρκώς τη διεύρυνση της ένδειξης για τους ενήλικες. Επομένως, η πρώτη αλλαγή που ζητήθηκε όσον αφορά τη διεύρυνση της ένδειξης σε «ασθενείς με καρκίνο» απορρίφθηκε.

Επιπλέον, σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσιάζονται, το κράτος μέλος αναφοράς θεώρησε μη αποδεκτή την πλήρη αφαίρεση της αντένδειξης στα παιδιά, όπως είχε ζητηθεί από τον ΚΑΚ. Ωστόσο, το κράτος μέλος αναφοράς θεώρησε αποδεκτό να μετριάσει την αντένδειξη στα παιδιά και πρότεινε τον περιορισμό της σε παιδιά που λαμβάνουν χαμηλές αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης (κάτω των 300 mg/m² δοξορουβικίνης ή ισοδύναμου φαρμάκου).

Το Ηνωμένο Βασίλειο δεν συμφώνησε με την αξιολόγηση του κράτους μέλους αναφοράς όσον αφορά την αφαίρεση της αντένδειξης για συγκεκριμένο υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού. Στις 4 Νοεμβρίου 2016, δεδομένου του πιθανού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία που ανέφερε το Ηνωμένο Βασίλειο, η Γαλλία παρέπεμψε τη διαδικασία στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), σύμφωνα με το άρθρο 13, παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008. Στις 2 Δεκεμβρίου 2016 κινήθηκε η διαδικασία 60 ημερών της CMDh.

Η ημέρα 60 της διαδικασίας CMDh ήταν η 30ή Ιανουαρίου 2017 και καθώς δεν κατέστη εφικτή η επίτευξη συμφωνίας, η διαδικασία και οι ενστάσεις που ήγειρε το Ηνωμένο Βασίλειο για την άρση της αντένδειξης για ένα υποσύνολο του υπό θεραπεία με ανθρακυκλίνη παιδιατρικού πληθυσμού παραπέμφθηκαν από το κράτος μέλος αναφοράς στην CHMP στις 31 Ιανουαρίου 2017.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Η καρδιακή βλάβη που σχετίζεται με την ανθρακυκλίνη μπορεί να είναι οξεία και να εκδηλωθεί ως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μείωση του κλάσματος βράχυνσης ή αλλαγές στο πάχος του κοιλιακού τοιχώματος. Αυτή συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός των πρώτων ετών μετά τη θεραπεία. Καθυστερημένες επιδράσεις εκδηλώνονται συνήθως ως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και 20 χρόνια μετά τη θεραπεία. Παρόλο που μελέτες υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει ασφαλής δόση ανθρακυκλίνης, είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας που επάγεται από την ανθρακυκλίνη αυξάνεται με τις υψηλότερες αθροιστικές δόσεις· οι κατευθυντήριες γραμμές υποδεικνύουν ότι πάνω από τα 250 mg/m², ο καρδιακός κίνδυνος αρκεί για τη διατύπωση συστάσεων δια βίου επιτήρησης¹. Στον παιδιατρικό πληθυσμό σπάνια χρησιμοποιούνται

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, Τεύχος 16(3), Μάρτιος 2015, σελ. e123-e136

υψηλές αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης, οι οποίες όμως είναι απαραίτητες για τη θεραπεία ορισμένων παθολογικών καταστάσεων, όπως τα σαρκώματα και η υποτροπιάζουσα οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ). Οι προσβεβλημένοι παιδιατρικοί ασθενείς που θα λάβουν τελικά θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνη, ως συνέπεια των υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας που έλαβαν· επομένως, σε αυτόν τον πολύ μικρό πληθυσμό ασθενών απαιτείται θεραπεία με έναν καρδιοπροστατευτικό παράγοντα.

Τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής του 2011 βάσει του άρθρου 31 αφορούσαν την πιθανότητα καρκινογόνου δράσης της δεξαζοξάνης (DRZ) λόγω της κυτταροτοξικής δράσης της και την εμφάνιση δεύτερων κακοήθων νεοπλασμάτων στον παιδιατρικό πληθυσμό. Αυτά τα δεδομένα αιτιολογούν την αντένδειξη του προϊόντος σε παιδιά ηλικίας από 0 έως 18 ετών.

Η αξιολόγηση των δεδομένων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας επιτρέπουν τον καλύτερο χαρακτηρισμό του κινδύνου βραχυπρόθεσμων επιδράσεων σε δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPM), μυελοκαταστολή και λοιμώξεις μετά από θεραπεία με DRZ σε παιδιά που λαμβάνουν σχήματα χημειοθεραπείας με βάση την ανθρακυκλίνη. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν κάποιες αβεβαιότητες όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της δεξαζοξάνης στα παιδιά. Η αποτελεσματικότητα της DRZ ως καρδιοπροστατευτικού παράγοντα δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά που λαμβάνουν αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης χαμηλότερες από 300 mg/m². Αυτό οφείλεται είτε στο χαμηλό ποσοστό κλινικών καρδιακών συμβάντων σε ασθενείς τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών που συμπεριελήφθησαν είτε στον μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης και τη σχετικά μικρότερη διάρκεια παρακολούθησης αυτών των ασθενών. Σε υψηλότερες αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης, μελέτες (συμπεριλαμβανομένων αρκετών τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών και μη τυχαίοποιημένων μελετών) έχουν δείξει ότι η DRZ θα μπορούσε να βελτιώσει τους υποκατάστατους καρδιακούς δείκτες και συνεπώς να μειώσει την υποκλινική οξεία καρδιοτοξικότητα. Παρόλο που οι καρδιακοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στις αρχικές μελέτες μπορεί να μην είναι τόσο ισχυροί όσο αυτοί που χρησιμοποιούνται σήμερα, παρέχουν κάποιες ενδείξεις της υψηλής καρδιοπροστατευτικής δράσης της DRZ. Ωστόσο, προς το παρόν, δεν υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ των χρησιμοποιούμενων καρδιακών δεικτών και των μακροπρόθεσμων καρδιοπροστατευτικών δράσεων της DRZ, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα λόγω της μεγάλης διάρκειας παρακολούθησης που απαιτείται. Δεν υπάρχουν, συνεπώς, αξιόπιστα δεδομένα για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα που να δείχνουν ότι η χρήση DRZ προλαμβάνει τις χρόνιες ή τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις των ανθρακυκλίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα δεδομένα είναι καθυστερημένα όσον αφορά την εμφάνιση SPM σε παιδιά που έχουν εκτεθεί σε DRZ, μέχρι και 12 έτη μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν δεν είναι ακόμα επαρκή για την εγγύηση ασφάλειας όσον αφορά την εμφάνιση μακροπρόθεσμου κινδύνου SPM, και ιδιαίτερα συμπαγών SPM. Η αξιολόγηση αυτού του κινδύνου περιπλέκεται λόγω των ταυτόχρονων χημειοθεραπειών, του μικρού αριθμού ασθενών και της συνολικής σπανιότητας των συμβάντων SPM. Οι μελέτες ενδέχεται να μην έχουν επαρκή ισχύ για την παρατήρηση μιας στατιστικά επιβεβαιωμένης αύξησης των SPM. Είναι δύσκολο να προσδιοριστούν οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τις δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (SPM) και ο συνολικός μακροπρόθεσμος κίνδυνος των SPM παραμένει προς το παρόν άγνωστος.

Η CHMP επισήμανε ότι ο ΚΑΚ θα αποτυπώσει κατάλληλα την τρέχουσα μελέτη παρατήρησης (Επιδράσεις της υδροχλωρικής δεξαζοξάνης σε βιοδείκτες που σχετίζονται με τη μυοκαρδιοπάθεια και την καρδιακή ανεπάρκεια μετά από αντικαρκινική θεραπεία, NCT01790152) στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου του.

Η CHMP ενημερώθηκε ότι ο ΚΑΚ θα διενεργήσει μια προοπτική μελέτη ασφάλειας σε παιδιά, χρησιμοποιώντας υπάρχοντα μητρώα για τον καρκίνο προκειμένου να συλλέξει δεδομένα για τη χρήση της δεξαζοξάνης στον παιδιατρικό πληθυσμό, την επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ.

δευτεροπαθείς κακοήθειες, μυελοκαταστολή και λοιμώξεις) και για τις μακροπρόθεσμες (>12 έτη) καρδιακές επιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής ανεπάρκειας και της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας).

Είναι γνωστό ότι η DRZ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυελοκαταστολής και λοιμώξεων· ωστόσο, αυτοί οι κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με κατάλληλα μέτρα που περιλαμβάνονται ήδη στα συνήθη παιδιατρικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Επιπλέον, τα στοιχεία αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει καθυστέρηση στη χημειοθεραπεία λόγω της δυναμικής μυελοκατασταλτικής επίδρασης του DRZ. Περαιτέρω, βραχυπρόθεσμα (μέχρι και 5 έτη μετά τη θεραπεία) έως μεσοπρόθεσμα (μέχρι και 12 έτη μετά τη θεραπεία), η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα των ανθρακυκλινών δεν διακυβεύτηκε από τη χρήση DRZ.

Σε αυτό το πλαίσιο και λαμβάνοντας υπόψη

- τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μακροπρόθεσμα σοβαρής μυοκαρδιοπάθειας κατά τη χρήση υψηλής αθροιστικής δόσης ανθρακυκλίνης σε παιδιά και εφήβους
- την ιατρική ανάγκη σχημάτων υψηλής δόσης ανθρακυκλίνης για παθολογικές καταστάσεις όπως υποτροπές του σαρκώματος ή της ΟΜΛ σε παιδιά και εφήβους
- τα επικαιροποιημένα δεδομένα ασφάλειας που οδηγούν σε διασφάλιση όσον αφορά την εμφάνιση SPM, και ιδιαίτερα ΟΜΛ και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου,

Η CHMP θεωρεί ότι τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν υποστηρίζουν την αφαίρεση της αντένδειξης του Cardioxane για το υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού που λαμβάνει υψηλές αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης (πάνω από 300 mg/m² δοξορουβικίνης ή ισοδύναμου φαρμάκου).

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008.
- Η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ όσον αφορά τις ενστάσεις που ηγέρθησαν για την άρση της αντένδειξης για το Cardioxane σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν υψηλές αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης.
- Η επιτροπή επισήμανε τα καθυστερημένα δεδομένα ασφάλειας που αφορούν την εμφάνιση δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών, και ιδιαίτερα οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 0 έως 18 ετών, τον υψηλό κίνδυνο μακροπρόθεσμης εμφάνισης σοβαρής μυοκαρδιοπάθειας κατά τη χρήση υψηλής αθροιστικής δόσης ανθρακυκλίνης σε παιδιά και εφήβους και την ιατρική ανάγκη σχημάτων υψηλής δόσης ανθρακυκλίνης για παθολογικές καταστάσεις όπως οι υποτροπές του σαρκώματος ή της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε παιδιά και εφήβους.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, λαμβανομένων υπόψη των παραπάνω, δικαιολογείται ο περιορισμός της αντένδειξης για το Cardioxane σε παιδιά ηλικίας από 0 έως 18 ετών που λαμβάνουν χαμηλές αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλίνης (κάτω των 300 mg/m² δοξορουβικίνης ή ισοδύναμου φαρμάκου).
- Η επιτροπή ήταν της άποψης ότι είναι απαραίτητες οι τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος, καθώς και η εισαγωγή τακτικών διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης υπό τη μορφή ειδικών ερωτηματολογίων παρακολούθησης προκειμένου να συλλέγονται δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που αφορούν τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την αποδοχή της τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνωμοδότησης της CHMP υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος όπως ορίζονται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP και των τροποποιήσεων στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, όπως περιγράφεται παραπάνω.