

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Se presentó una solicitud de varias modificaciones de tipo II de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo para Cardioxane 500 mg polvo para solución para perfusión. Los principales cambios solicitados en la modificación fueron:

- ampliación de la indicación de «pacientes adultos con cáncer de mama avanzado y/o metastásico» a «pacientes con cáncer».
- eliminación de la contraindicación en niños y adolescentes

El Estado miembro de referencia (EMR) es: FR

Los Estados miembros interesados (EMI) son: CZ, DE, ES, IT, NL, PL y UK.

El procedimiento de reconocimiento mutuo FR/H/0283/001/II/27G se inició el 28/11/2015.

El EMR consideraba que ninguno de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización (TAC) proporcionaba suficiente apoyo para ampliar la indicación en adultos; por consiguiente, se rechazó el primer cambio que se solicitaba, la ampliación de la indicación a «pacientes con cáncer».

Además, teniendo en cuenta los datos presentados, el EMR no consideraba aceptable que se eliminase totalmente la contraindicación en los niños, según solicitaba el TAC. No obstante, el EMR pensaba que era aceptable aligerar la contraindicación en los niños y propuso limitarla a los niños tratados con dosis acumuladas bajas de antraciclinas (menos de 300 mg/m² de doxorubicina o equivalente).

El Reino Unido se mostró en desacuerdo con la evaluación del EMR relacionada con la eliminación de la contraindicación en un determinado subgrupo de la población pediátrica. A la vista del posible riesgo grave para la salud pública planteado por el Reino Unido, el procedimiento fue remitido al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Humanos (CMDh), según el apartado 1 del artículo 13 del Reglamento (CE) n° 1234/2008, por Francia el 4/11/2016. El procedimiento de 60 días del CMDh comenzó el 2/12/2016.

El día 60 del procedimiento del CMDh fue el 30/1/2017 y, al no haberse alcanzado un acuerdo, el procedimiento y las objeciones planteadas por el Reino Unido al levantamiento de la contraindicación en un subgrupo de la población pediátrica tratado con antraciclinas fue remitido al CHMP el 31/1/2017 por el EMR.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Los daños cardíacos relacionados con las antraciclinas pueden ser agudos y manifestarse en forma de insuficiencia cardíaca aguda, reducción de la fracción de acortamiento o alteraciones del espesor de la pared ventricular. Esto sucede normalmente durante el tratamiento o en los primeros años después del tratamiento. Los efectos retardados suelen manifestarse como una insuficiencia cardíaca congestiva, que puede aparecer hasta 20 años después del tratamiento. Aunque los estudios indican que no existe una dosis segura de antraciclinas, se sabe que el riesgo de cardiotoxicidad inducida por estos fármacos aumenta a medida que crece la dosis acumulada; las directrices indican que por encima de 250 mg/m² existe un riesgo cardíaco suficiente como para recomendar la vigilancia de por vida¹. Rara vez se utilizan dosis acumuladas altas de antraciclinas en la población pediátrica; sin embargo, se solicitan para el tratamiento de ciertas enfermedades, como sarcomas y leucemia mieloide aguda recidivante. Los pacientes pediátricos afectados tratados de este modo corren un gran riesgo de sufrir

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), marzo de 2015, p. e123-e136

cardiotoxicidad aguda por las antraciclinas debido a las altas dosis de quimioterapia recibidas; por tanto, se necesita tratamiento con un cardioprotector en este reducidísimo número de pacientes.

Los datos evaluados durante el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 en 2011 consideraron el potencial carcinogénico del dexrazoxano debido a su actividad citotóxica y la aparición de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en la población pediátrica; estos datos justificaban la introducción de una contraindicación del producto en niños y adolescentes de 0 a 18 años.

La evaluación de los datos presentados dentro de este procedimiento ha permitido caracterizar mejor el riesgo de efectos a corto plazo en SNMP, mielosupresión e infecciones después del tratamiento con DRZ en niños sometidos a quimioterapia con pautas basadas en antraciclinas. No obstante, sigue habiendo incertidumbres con respecto a los efectos a largo plazo del DRZ en los niños. No se ha demostrado la eficacia del DRZ como cardioprotector en niños con dosis acumuladas de antraciclinas de menos de 300 mg/m². Esto puede deberse a la baja tasa de acontecimientos cardíacos clínicos en los pacientes inscritos en los ECA incluidos o al reducido número de pacientes que fueron tratados con dosis acumuladas más bajas de antraciclinas y a la duración relativamente breve del seguimiento de estos pacientes. Cuando las dosis acumuladas de antraciclinas son más altas, los estudios (incluidos varios ECA y estudios no aleatorizados) han demostrado que el DRZ podría mejorar los marcadores cardíacos indirectos y, por tanto, reducir la cardiotoxicidad aguda subclínica. Aunque los marcadores cardíacos empleados en los estudios originales no son tan sólidos como los utilizados actualmente, demuestran en cierto modo el efecto cardioprotector agudo del DRZ. Sin embargo, por el momento no se ha establecido una correlación entre los marcadores cardíacos utilizados y los efectos cardioprotectores a largo plazo del DRZ, ya que no hay datos disponibles debido a que se precisa un seguimiento muy prolongado. Por tanto, no existen datos de eficacia a largo plazo que demuestren que el uso de DRZ sirva para prevenir los efectos cardiotoxicos crónicos o prolongados de las antraciclinas en la población pediátrica.

Los datos son tranquilizadores en lo referente a la aparición de SNMP hasta 12 años después del tratamiento en niños expuestos a DRZ. Sin embargo, los datos evaluados siguen siendo insuficientes y no son tranquilizadores en cuanto al riesgo a largo plazo de SNMP, especialmente, SNMP sólidas. La evaluación de este riesgo es complicada debido a los tratamientos de quimioterapia concomitantes, el reducido número de pacientes y el carácter generalmente excepcional de los episodios de SNMP. Es posible que los estudios no tuvieran potencia suficiente para observar un aumento confirmado estadísticamente de las SNMP. Sería complicado desentrañar los factores de confusión para la causa de las SNMP y, en general, todavía no se conoce el riesgo a largo plazo de SNMP.

El CHMP señaló que el TAC deberá reflejar debidamente el estudio observacional en curso (Efectos del dexrazoxano hidrocloreuro en los biomarcadores asociados a miocardiopatía e insuficiencia cardíaca después del tratamiento oncológico, NCT01790152.) en su plan de gestión de riesgos.

Se informó al CHMP de que el TAC llevará a cabo un estudio de seguridad prospectivo en niños utilizando los registros oncológicos existentes para recopilar datos sobre el uso de dexrazoxano en la población pediátrica, la incidencia de acontecimientos adversos (p. ej., segundas neoplasias malignas, mielosupresión e infecciones) y los efectos cardíacos a largo plazo (más de 12 años; como insuficiencia cardíaca o insuficiencia ventricular izquierda).

Es bien sabido que el DRZ puede aumentar el riesgo de mielosupresión y de infecciones, pero estos riesgos pueden reducirse al mínimo aplicando las medidas correctas contempladas actualmente en los protocolos de tratamiento pediátrico habituales. Además, hay pruebas de que no es preciso retrasar el tratamiento quimioterápico debido al posible efecto mielosupresor del DRZ. Asimismo, el uso de DRZ no afectó a la eficacia antitumoral de las antraciclinas a corto (hasta 5 años después del tratamiento) o medio plazo (hasta 12 años después del tratamiento).

En este contexto y teniendo en cuenta

- el elevado riesgo de miocardiopatía grave a largo plazo con el uso de dosis acumuladas altas de antraciclinas en niños y adolescentes
- la necesidad médica de pautas con dosis altas de antraciclinas para enfermedades como el sarcoma o las recidivas de la LMA en niños y adolescentes
- los datos de seguridad actualizados que son tranquilizadores respecto a la aparición de SNMP, en especial de LMA y SMD.

El CHMP considera que los datos presentados respaldan la eliminación de la contraindicación de Cardioxane en el subgrupo de la población pediátrica tratado con dosis acumuladas altas de antraciclinas (superiores a 300 mg/m² de doxorubicina o equivalente).

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité examinó el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 13 del Reglamento (CE) n° 1234/2008.
- El Comité analizó los datos presentados por el TAC en relación con las objeciones planteadas en contra del levantamiento de la contraindicación de Cardioxane en niños y adolescentes que reciben dosis acumuladas altas de antraciclinas.
- El Comité tuvo en cuenta los datos de seguridad tranquilizadores referentes a la aparición de segundas neoplasias malignas primarias, en especial, leucemia mielógena aguda y síndrome mielodisplásico, en niños y adolescentes de 0 a 18 años, el elevado riesgo de aparición a largo plazo de miocardiopatía grave cuando se utilizan dosis acumuladas altas de antraciclinas en niños y adolescentes, y la necesidad médica de pautas con dosis altas de antraciclinas para enfermedades como el sarcoma o las recidivas de la leucemia mielógena aguda en niños y adolescentes.
- El Comité concluyó que, a la vista de todo lo anterior, está justificado limitar la contraindicación de Cardioxane en niños de 0 a 18 años que reciben dosis acumuladas bajas de antraciclinas (menos de 300 mg/m² de doxorubicina o equivalente)
- El Comité señaló que es preciso modificar la información del producto e introducir actividades de farmacovigilancia sistemática en forma de cuestionarios de seguimiento específicos para obtener información sobre la seguridad y la eficacia del medicamento en los niños.

En consecuencia, el Comité recomienda que se conceda la modificación de la autorización de comercialización de los medicamentos que figuran en el Anexo I del dictamen del CHMP, sujeta a las modificaciones de la información del producto establecidas en el Anexo III del dictamen del CHMP y a las modificaciones del plan de gestión de riesgos descritas anteriormente.