

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Cardioxane 500 mg por oldatos infúzióhoz gyógyszerre vonatkozóan egy II-es típusú összevont módosítási kérelmet nyújtottak be a kölcsönös elismerési eljárás alapján. A kérelemben kért főbb változások a következők voltak:

- az indikációk körének szélesítése az „előrehaladott és/vagy metasztatikus emlődaganatban szenvedő felnőtt betegek” -ről „daganatos betegek”-re
- a gyermekek és serdülők eltávolítása az ellenjavallatok közül

A referencia-tagállam: Franciaország.

Az érintett tagállamok a következők: Cseh Köztársaság, Németország, Spanyolország, Olaszország, Hollandia, Lengyelország és az Egyesült Királyság.

Az FR/H/0283/001/II/27G számú kölcsönös elismerési eljárás 2015. november 28-án kezdődött.

A referencia-tagállam úgy ítélte meg, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja által bemutatott adatok nem támasztották alá megfelelően az indikációk körének szélesítését felnőttek esetében; ezért az elsőként benyújtott, az indikációk körének „daganatos betegek”-re történő szélesítését érintő módosítási kérelem elutasításra került.

Továbbá a bemutatott adatok alapján a referencia-tagállam nem tartotta elfogadhatónak a gyermekekre vonatkozó ellenjavallatoknak a forgalombahozatali engedély jogosultja által kért teljes eltörlését. Azonban a referencia-tagállam elfogadhatónak tartotta az ellenjavallatok enyhítését gyermekek esetében és javasolta, hogy azt alacsony kumulatív antraciklin dózist kapó gyermekekre korlátozzák (300 mg/m² alatti doxorubicin vagy azzal egyenértékű).

Az Egyesült Királyság nem értett egyet a referencia-tagállamnak a gyermekpopuláció bizonyos alcsoportjára vonatkozó ellenjavallat törlésével kapcsolatos értékelésével. Az Egyesült Királyság által felvetett potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot figyelembe véve az eljárást az 1234/2008/EK rendelet 13. cikkének (1) bekezdése alapján Franciaország a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) elé terjesztette. A CMDh 60 napos eljárása 2016. december 2-án kezdődött.

A CMDh eljárás 60. napja 2017. január 30-ra esett, és mivel nem sikerült megállapodásra jutni, az eljárást, valamint az antraciklinnel kezelt gyermekpopuláció egy alcsoportjára vonatkozó ellenjavallat törlésével kapcsolatosan az Egyesült Királyság által felhozott ellenvetéseket a referencia-tagállam 2017. január 31-én az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) részére továbbította.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az antraciklinnel kapcsolatos szívkárosodás lehet akut, megjelenhet akut szívelégtelenség, a rövidülési frakció csökkenése vagy a kamrafal-vastagodás megváltozása formájában. Ez általában a kezelés során vagy a kezelést követő első néhány éven belül alakul ki. A késői hatások általában pangásos szívelégtelenségként jelentkeznek és a kezelést követően akár 20 évvel is kialakulhatnak. Bár a vizsgálatok szerint nincs biztonságos dózisa az antraciklinnek, ismert, hogy az antraciklin okozta kardiotoxicitás kockázata a kumulatív dózissal együtt növekszik; az iránymutatások szerint 250 mg/m² feletti dózis már olyan mértékű kardiális kockázatot jelent, hogy javasolt az élethosszig tartó megfigyelés¹. Az antraciklin nagy kumulatív dózisait ritkán használják a gyermekpopulációknál;

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

mindazonáltal bizonyos betegségek, mint a szarkómák és a relapszusos akut mieloid leukémia kezelésére szükségesek. Az érintett, a fentiek szerint kezelt gyermekek esetében a kapott, nagy dózisu kemoterápia miatt magas a kockázata az akut antraciklin kardiotoxicitásnak, ezért ennél a nagyon kis számú betegnél kardioprotektív szer adása szükséges.

A 2011-ben a 31. cikk szerinti betérjesztési eljárás során értékelt adatok a dexrazoxán (DRZ) citotoxikus aktivitása miatti karcinogén potenciálját és a gyermekpopulációban a második rosszindulatú daganatok előfordulását érintették; ezek az adatok indokolták a termék ellenjavallatának bevezetését 0 és 18 éves kor közötti gyerekek esetében.

A fenti eljárás részeként benyújtott adatok értékelése lehetővé tette a második primer malignus daganatokra, a mieloszuppresszióra és a fertőzésekre kifejtett, rövid távú hatások kockázatának jobb jellemzését antraciklin alapú kemoterápiában részesülő gyermekeknél a DRZ kezelést követően. Mindazonáltal gyermekek esetében a DRZ hosszú távú hatásával kapcsolatban még maradtak bizonytalanságok. Gyermekeknél a DRZ kardioprotektív hatásosságát nem igazolták 300 mg/m² alatti kumulatív antraciklin dózis esetében. Ennek oka a mellékelt randomizált klinikai vizsgálatban részt vevő betegeknek tapasztalt klinikai szívproblémák alacsony aránya vagy az alacsonyabb kumulatív antraciklin dózissal kezelt betegek kis száma és ezeknek a betegeknek a viszonylag rövid utánkövetése. Magasabb kumulatív antraciklin dózis esetén vizsgálatok (köztük több randomizált klinikai vizsgálat és nem randomizált vizsgálat) mutatták ki, hogy a DRZ javíthat bizonyos helyettesítő kardiális markereken és ezzel csökkentheti a szubklinikai akut kardiotoxicitást. Bár előfordulhat, hogy az eredeti vizsgálatokban használt kardiális markerek nem annyira robusztusak, mint a jelenleg használtak, mégis valamennyire bizonyítékot nyújtanak a DRZ akut kardioprotektív hatásáról. Jelenleg azonban nincs igazolt korreláció a használt kardiális markerek és a DRZ hosszú távú kardioprotektív hatása között, mivel nem állnak rendelkezésre adatok a szükséges utánkövetés hossza miatt. Ezért nincsenek szilárd hosszú távú hatásossági adatok, amelyek igazolnák, hogy a DRZ használata megelőzi az antraciklinek krónikus vagy hosszú távú kardiotoxikus hatásait a gyermekpopulációban.

A DRZ-t kapó gyermekek esetében a kezelést követő 12 évig bezárólag megnyugtató adatok vannak a második primer malignus daganatok előfordulásával kapcsolatban. Mindazonáltal az értékelt adatok továbbra sem nyújtanak bizonyosságot a második primer malignus daganatok, különösen a szolid második primer malignitások hosszú távú kockázatának előfordulását tekintve. Ennek a kockázatnak az értékelését befolyásolják az egyidejű kemoterápiás kezelések, a betegek alacsony száma és a második primer malignus daganatok általános alacsony előfordulása. Lehetséges, hogy a vizsgálatok statisztikai ereje nem volt elégséges ahhoz, hogy a második primer malignus daganatok statisztikailag igazolt emelkedése megfigyelhető legyen. A zavaró tényezők tisztázása nehéz lenne a második primer malignus daganatok eredetének vonatkozásában, és azok átfogó hosszú távú kockázata jelenleg nem ismert.

A CHMP megjegyezte, hogy a kockázatkezelési tervben a forgalombahozatali engedély jogosultja szükség esetén hivatkozni fog a folyamatban lévő megfigyeléses vizsgálatra (A dexrazoxán-hidroklorid hatásai a daganatellenes kezelést követő kardiomiopátiával és szívelégtelenséggel kapcsolatos biomarkerekre, NCT01790152.).

Tájékoztatották a CHMP-t, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja egy prospektív biztonságossági vizsgálatot fog végezni gyermekek esetében a létező daganatos betegségregiszterek segítségével, hogy adatokat gyűjtsön a dexrazoxán gyermekgyógyászati alkalmazása, a mellékhatások előfordulása (például másodlagos rosszindulatú daganatok, mieloszuppresszió és fertőzések) és a hosszú távú (12 éven túli), szívre gyakorolt hatások (beleértve a szívelégtelenséget és a bal kamra elégtelenséget) vonatkozásában.

Elismerték, hogy a DRZ növelheti a mieloszuppresszió és a fertőzések kockázatát; ezek a kockázatok azonban minimalizálhatók a standard gyermekgyógyászati kezelési protokollokban szereplő, megfelelő

intézkedések alkalmazásával. Továbbá bizonyíték van arra, hogy a potenciális DRZ mieloszuppresszív hatás nem késlelteti a kemoterápiás kezelést. Ezenfelül az antraciklin rövid (a kezelést követő 5 évig) és középtávú (a kezelést követő 12 évig) tumorelles hatósságát nem veszélyeztette a DRZ használata.

Ebben az összefüggésben, és figyelembe véve

- a gyermekek és serdülők esetében alkalmazott, magas kumulatív dózisú antraciklin mellett kialakult súlyos kardiomiopátia hosszú távú előfordulásának magas kockázatát,
- a gyermekek és serdülők esetében az olyan betegségek, mint a szarkóma és AML relapszusok kezeléséhez a magas dózisú antraciklin orvosi szükségességét,
- a második primer malignus daganatok, különösen az AML és a mielodiszpláziás szindróma (MDS) előfordulásával kapcsolatos megnyugtató, frissített biztonságossági adatokat,

a CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott adatok alátámasztják a Cardioxane ellenjavallatának törlését a nagy kumulatív dózisú antraciklin kezelésben részesülő gyermekpopuláció esetében (300 mg/m²-t meghaladó doxorubicin vagy azzal egyenértékű).

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke szerinti beterjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja által a nagy kumulatív dózisú antraciklin kezelésben részesülő gyermekek és serdülők esetében a Cardioxane ellenjavallatának törlésével kapcsolatban emelt kifogásokkal kapcsolatban benyújtott adatokat.
- A bizottság figyelembe vette a megnyugtató biztonságossági adatokat a 0 és 18 év közötti gyermekek és serdülők második primer malignus daganatai, különösen az akut mieloid leukémia és a mielodiszpláziás szindróma előfordulásával kapcsolatban, a gyermekeknél és serdülőknél a magas kumulatív dózisú antraciklin alkalmazása esetén a súlyos kardiomiopátia hosszú távú előfordulásának magas kockázatát, valamint a gyermekek és serdülők esetében az olyan betegségek, mint a szarkóma és az AML relapszusok kezeléséhez a magas dózisú antraciklin orvosi szükségességét.
- A fentiek alapján a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy indokolt a Cardioxane ellenjavallatának szűkítése az alacsony kumulatív dózisú antraciklin kezelésben részesülő, 0 és 18 év közötti gyermekek és serdülők (300 mg/m² alatti doxorubicin vagy azzal egyenértékű) körére.
- A bizottság véleménye szerint a kísérőiratok módosítására, valamint specifikus utánkövetési kérdőívek formájában rendszeres farmakovigilanciái tevékenységek bevezetésére van szükség a gyógyszer gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatos biztonságossági és hatóssági adatok gyűjtése érdekében.

Ennek következtében a bizottság javasolja a forgalombahozatali engedély feltételeit érintő módosítások jóváhagyását a CHMP vélemény I. mellékletében szereplő gyógyszerek esetében, a CHMP vélemény III. számú melléklete szerinti, a kísérőiratokat érintő módosítások, valamint a kockázatkezelési tervet érintő, fent leírt módosítások mellett.