

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-applikazzjoni għall-gruppi tal-varjazzjonijiet tat-tip II giet sottomessa skont il-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku għal Cardioxane 500 mg trab għal soluzzjoni għal infużjoni. Il-bidliet primarji mitluba fil-varjazzjonijiet kienu:

- it-twessigh tal-indikazzjoni minn "pazjenti adulti b'kanċer fis-sider avanzat u/jew metastatiku" għal "pazjenti bil-kanċer".
- tneħħija tal-kontraindikazzjoni fit-tfal u fl-adolesxenti

L-Istat Membru ta' referenza (RMS) huwa: FR

L-Istati Membri kkonċernati (CMS) huma: CZ, DE, ES, IT, NL, PL u UK.

Il-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku FR/H/0283/001/II/27G bdiet fit-28/11/2015.

L-RMS ikkunsidra li l-ebda parti mid-data pprezentata mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) ma kienet ta' sostenn biżżejjed sabiex twessa' l-indikazzjoni fl-adulti; għalhekk, l-ewwel bidla mitluba għat-twessigh tal-indikazzjoni għal "pazjenti b'kanċer" giet irrifjutata.

Barra minn hekk, fid-dawl tad-data pprezentata, l-RMS qies bħala inaċċettabbli li l-kontraindikazzjoni fit-tfal titneħħa kompletament, kif mitlub mill-MAH. Madankollu, l-RMS qies bħala aċċettabbli li tittaffa l-kontraindikazzjoni fit-tfal u ppropona li din tiġi limitata għal tfal li jieħdu dożi kumulattivi baxxi ta' anthracycline (inqas minn 300 mg/m² ta' doxorubicin jew ekwivalenti).

Ir-Renju Unit ma qabilx mal-valutazzjoni tal-RMS dwar it-tneħħija tal-kontraindikazzjoni għal ċertu subsett tal-popolazzjoni pedjatrika. Fid-dawl tar-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika mqajjem mir-Renju Unit, il-proċedura giet riferuta lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh), skont l-Artikolu 13(1) tar-Regolament (KE) Nru 1234/2008 minn Franza fl-04/11/2016. Il-proċedura ta' 60 jum tas-CMDh tnediet fit-02/12/2016.

Is-60 jum tal-proċedura tas-CMDh kien fit-30/01/2017 u peress li ma seta' jintlaħaq ebda ftehim, il-proċedura u l-oġġezzjonijiet imqajma mir-Renju Unit għat-tneħħija tal-kontraindikazzjoni għal subsett tal-popolazzjoni pedjatrika kkurata b'anthracycline ġew riferuti lis-CHMP fil-31/01/2017 mill-RMS.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

Il-ħsara kardijaka relatata ma' anthracycline tista' tkun akuta, manifestata bħala insuffiċjenza akuta tal-qalb, tnaqqis fil-frazzjoni ta' tqassir jew bidliet fil-ħxuna tal-ħajt ventrikolari. Normalment dan iseħħ waqt il-kura jew fl-ewwel snin wara l-kura. Normalment l-effetti mdewma jirriżultaw bħala insuffiċjenza kongestiva tal-qalb li tista' sseħħ sa 20 sena wara l-kura. Ghalkemm l-istudji jissuġġerixxu li m'hemmx doża sikura ta' anthracycline, huwa magħruf li r-riskju ta' kardjotossicità indotta b'anthracycline jiżdied b'dożaġġ kumulattiv ogħla; il-linji gwida jimplikaw li 'l fuq minn 250 mg/m² hemm biżżejjed riskju kardijaku biex jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar is-sorveljanza tul il-ħajja¹. Dożi kumulattivi għolja ta' anthracycline rari jintużaw fil-popolazzjoni pedjatrika; madankollu, huma mitluba għall-kura ta' ċerti patoloġiji bħal sarkomi u lewkimja mijelojde akuta rikaduta. Il-pazjenti pedjatriċi affettwati li ġew ikkurati għal dan huma f'riskju għoli ta' kardjotossicità minn anthracycline akuta, b'konsegwenza tad-dożi għoljin ta' kimoterapija li jkunu rċevew; għalhekk, hija meħtieġa kura b'agent kardjoprotettiv f'dan in-numru żgħir ħafna ta' pazjenti.

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), Marzu 2015, p. e123-e136

Id-data vvalutata matul il-proċedura ta' referenza tal-Artikolu 31 fl-2011 kienet tirrigwarda l-potenzjal karċinoġeniku ta' dexrazoxane minħabba l-attività ċitotossika tiegħu u l-okkorrenza ta' neoplażmi malinni oħra fil-popolazzjoni pedjatrika; tali data ġġustifikat l-introduzzjoni ta' kontraindikazzjoni tal-prodott għal tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena.

L-evalwazzjoni tad-data sottomessa bħala parti minn din il-proċedura ppermettiet karatterizzazzjoni aħjar tar-riskju tal-effetti fuq żmien qasir fuq SPM, majelosoppressjoni u infezzjonijiet, wara l-kura bid-DRZ fi tfal li qed jirċievu kimoterapija b'reġimi abbaži ta' anthracycline. Madankollu, għad fadal incertezzi fir-rigward tal-effetti fuq żmien twil għad-DRZ fit-tfal. L-effikaċja tad-DRZ bħala sustanza li ttiproteġi l-qalb ma ntwerietx fit-tfal għal dożi kumulattivi ta' anthracycline ta' anqas minn 300 mg/m². Dan minħabba jew rata baxxa ta' avvenimenti kardijaċi kliniċi f'pazjenti fl-RCTs inklużi jew in-numru żgħir ta' pazjenti li ġew ikkurati b'dożi kumulattivi aktar baxxi ta' anthracyclines u d-durata relattivament qasira tas-segwitu ta' dawn il-pazjenti. B'dożi kumulattivi oġhla ta' anthracyclines, studji (inklużi bosta RCTs u studji mhux randomizzati) urew li d-DRZ jista' jtejjeb il-markaturi kardijaċi surrogati u għalhekk inaqqas il-kardjotossicità akuta subklinika. Għalkemm il-markaturi kardijaċi użati fl-istudji oriġinali forsi mhumiex robusti daqs dawk użati attwalment, dawn jipprovdu ftit evidenza ta' effett kardjoprotettiv akut tad-DRZ. Madankollu, attwalment m'hemm l-ebda korrelazzjoni stabbilita bejn il-markaturi kardijaċi u l-effetti kardjoprotettivi fit-tul tad-DRZ peress li d-data mhijiex disponibbli minħabba t-tul tas-segwitu meħtieġ. Għaldaqstant, m'hemm l-ebda data robusta dwar l-effikaċja u fuq terminu twil li turi li l-użu tad-DRZ jipprevjeni l-effetti kardjotossici kroniċi jew fit-tul ta' anthracyclines fil-popolazzjoni pedjatrika.

Id-data hija inkoraġġanti fir-rigward tal-okkorrenza tal-SPMs fit-tfal wara li jkunu ġew esposti għad-DRZ, sa 12-il sena wara l-kura. Madankollu, id-data vvalutata għadha mhux suffiċjenti sabiex tipprovdi riassigurazzjoni rigward l-okkorrenza tar-riskju fuq żmien twil tal-SPM b'mod partikolari SPMs solidi. Il-valutazzjoni ta' dan ir-riskju hija mxejjla minn kura konkomettanti tal-kimoterapija, għadd żgħir ta' pazjenti u r-rarità globali tal-avvenimenti SPM. Jista' jkun il-każ li l-istudji ma kinux forniti biżżejjed sabiex tiġi osservata żieda ta' SPM statistikament ikkonfermata. Is-soluzzjoni tal-fatturi ta' konfużjoni li jirriżultaw mill-SPM tkun diffiċli u b'mod ġenerali, ir-riskju fit-tul tal-SPM attwalment għadu mhux magħruf.

Is-CHMP innota li l-MAH ser jirrifletti l-istudju ta' osservazzjoni li għaddej (Effetti ta' Dexrazoxane Hydrochloride fuq il-Bijomarkaturi Assoċjati mal-Kardjomijopatija u l-Insuffiċjenza tal-Qalb wara l-Kura għall-Kanċer, NCT01790152.) fil-Pjan tiegħu tal-Ġestjoni tar-Riskji skont kif xieraq.

Is-CHMP ġie infurmat li l-MAH ser iwettaq studju prospettiv dwar is-sikurezza fit-tfal bl-użu tar-registri eżistenti tal-marda tal-kanċer għall-ġbir ta' data dwar l-użu ta' dexrazoxane fil-popolazzjoni pedjatrika, l-inciżenja ta' avvenimenti avversi (eż. malinni sekondarji, majelosoppressjoni u infezzjonijiet) u l-effetti kardijaċi fit-tul (>12-il sena) (inklużi insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug).

Huwa rikonoxxut li d-DRZ jista' jżid ir-riskju ta' majelosoppressjoni u infezzjonijiet; madankollu, dawn ir-riskji jistgħu jiġu minimizzati b'miżuri xierqa li huma attwalment fis-seħħ fil-protokolli ta' kura pedjatrika standard. Barra minn hekk, hemm evidenza li m'hemm l-ebda dewmien għall-kura tal-kimoterapija bħala riżultat ta' effett ta' majelosoppressjoni potenzjali tad-DRZ. Minbarra dan, fit-terminu qasir (sa 5 snin wara l-kura) għat-terminu medju (sa 12-il sena wara l-kura) l-effikaċja kontra t-tumuri ta' anthracycline ma kinitx kompromessa mill-użu tad-DRZ.

F'dan il-kuntest u b'kunsiderazzjoni

- tar-riskju kbir għall-okkorrenza fit-tul ta' kardjomijopatija severa meta tintuża doża kumulattiva għolja ta' anthracycline fi tfal u adolexxenti

- tal-ħtieġa medika ta' reġim ta' dożaġġ għoli ta' anthracycline għal patoloġija bħal sarkoma jew rikaduti tal-AML fi tfal u adolexxenti
- tad-data dwar is-sikurezza aġġornata li twassal għal riassigurazzjoni fir-rigward tal-okkorrenza tal-SPMs, b'mod partikolari AML u MDS,

Is-CHMP iqis li d-data pprezentata tappoġġja t-tneħħija tal-kontraindikazzjoni għal Cardioxane għas-subsett tal-popolazzjoni pedjatrika li tirċievi doži kumulattivi għoljin ta' anthracycline ('il fuq minn 300 mg/m² ta' doxorubicin jew ekwivalenti).

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 13 tar-Regolament (KE) Nru 1234/2008.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-data sottomessa mill-MAH fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imressqa dwar it-tneħħija tal-kontraindikazzjoni għal Cardioxane fit-tfal u fl-adolexxenti li jirċievu doži kumulattivi għoljin ta' anthracycline.
- Il-Kumitat innota d-data dwar is-sikurezza ta' riassigurazzjoni li tirrigwarda l-okkorrenza ta' malinni primarji sekondarji b'mod partikolari l-lewkimja mijeloġenuża u s-sindrome mijelodisplastiku fi tfal u adolexxenti ta' bejn 0 sa 18-il sena, ir-riskju għoli għall-okkorrenza fit-tul ta' kardjomijopatija severa meta tintuża doża kumulattiva għolja ta' anthracycline fit-tfal u fl-adolexxenti u l-ħtieġa medika ta' reġim ta' dożaġġ għoli ta' anthracycline għal patoloġija bħal sarkoma jew rikaduti tal-lewkimja mijeloġenuża akuta fit-tfal u fl-adolexxenti.
- Il-Kumitat ikkonkluda li, fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, huwa ġustifikat li l-kontraindikazzjoni għal Cardioxane tiġi limitata fi tfal ta bejn 0 sa 18-il sena li jirċievu doži kumulattivi baxxi ta' anthracycline (inqas minn 300 mg/m² ta' doxorubicin jew ekwivalenti)
- Il-Kumitat kien tal-fehma li huma meħtieġa emendi għall-informazzjoni tal-prodott, kif ukoll l-introduzzjoni ta' attivitajiet ta' farmakoviġilanza ta' rutina fil-forma ta' kwestjonarji speċifiċi ta' segwitu għall-ġbir ta' data dwar is-sikurezza u l-effikaċja fir-rigward tal-użu tal-prodott mediċinali fit-tfal.

B'konsegwenza, il-Kumitat, jirrakkomanda l-għoti tal-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP soġġett għall-emendi għall-informazzjoni tal-prodott kif stipulat fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP u l-emendi tal-pjan għall-ġestjoni tar-riskji kif deskritt hawn fuq.