

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Krachtens de procedure van wederzijdse erkenning werd voor Cardioxaan 500 mg poeder voor oplossing voor infusie een aanvraag voor een groepering van wijzigingen van type II ingediend. De belangrijkste verzochte wijzigingen in de wijzigingsaanvraag waren:

- verbreding van de indicatie van “patiënten met gevorderde en/of metastatische borstkanker” tot “patiënten met kanker”;
- verwijdering van de contra-indicatie voor kinderen en jongeren tot 18 jaar.

De rapporterende lidstaat (RMS) is: FR

De betrokken lidstaten (CMS) zijn: CZ, DE, ES, IT, NL, PL en UK.

De procedure van wederzijdse erkenning FR/H/0283/001/II/27G werd op 28/11/2015 ingeleid.

De RMS was van mening dat geen van de gegevens die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden ingediend voldoende ondersteuning bood voor een verbreding van de indicatie voor volwassenen; de eerste verzochte wijziging met betrekking tot verbreding van de indicatie tot “patiënten met kanker” werd derhalve verworpen.

Daarnaast achtte de RMS het gezien de ingediende gegevens niet aanvaardbaar de contra-indicatie voor kinderen volledig te verwijderen, zoals de vergunninghouder verzocht. De RMS achtte het echter wel aanvaardbaar om de contra-indicatie voor kinderen te beperken en stelde voor deze te beperken tot kinderen die lage cumulatieve doses antracycline (lager dan 300 mg/m<sup>2</sup> doxorubicine of daarmee overeenkomend) toegediend krijgen.

Het Verenigd Koninkrijk was het niet eens met de beoordeling van de RMS met betrekking tot de verwijdering van de contra-indicatie voor een bepaalde subgroep van pediatrische patiënten. Gezien het potentiële ernstige risico voor de volksgezondheid dat door het Verenigd Koninkrijk naar voren werd gebracht, werd de procedure op 04/11/2016 door Frankrijk verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) overeenkomstig artikel 13, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie. De 60 dagen durende procedure van de CMD(h) werd op 02/12/2016 gestart.

Dag 60 van de procedure van de CMD(h) was op 30/01/2017 en aangezien er geen overeenstemming kon worden bereikt, werden de procedure en de door het Verenigd Koninkrijk aangevoerde bezwaren tegen het verwijderen van de contra-indicatie voor een subgroep van pediatrische patiënten die met antracycline werden behandeld op 31/01/2017 door de RMS verwezen naar het CHMP.

## Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Met antracycline in verband gebrachte hartschade kan acuut zijn en zich manifesteren als acuut hartfalen, verlaging van de verkortingsfractie of veranderingen van de ventriculaire wanddikte. Dit treedt meestal op tijdens de behandeling of tijdens de eerste jaren na de behandeling. Vertraagde effecten manifesteren zich meestal als congestief hartfalen, dat tot twintig jaar na de behandeling kan optreden. Hoewel uit onderzoeken blijkt dat er geen veilige dosis antracycline bestaat, is bekend dat het risico op door antracycline geïnduceerde cardiotoxiciteit toeneemt bij hogere cumulatieve doses; in richtsnoeren wordt geïmpliceerd dat er boven 250 mg/m<sup>2</sup> voldoende cardiaal risico bestaat om levenslange controle aan te bevelen<sup>1</sup>. Hoge cumulatieve doses antracycline worden bij pediatrische patiënten zelden gebruikt; ze worden echter verzocht voor de behandeling van sommige aandoeningen

---

<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 Guideline Harmonization Group' *Lancet Oncology*, Vol. 16(3), maart 2015, blz. e123-e136

zoals sarcomen en gerecidiveerde acute myeloïde leukemie. De zieke pediatrische patiënten die vervolgens worden behandeld, lopen een hoog risico op acute door antracycline geïnduceerde cardiotoxiciteit als gevolg van de toegediende hoge doses chemotherapie; een behandeling met een cardioprotectief middel is bij dit zeer kleine aantal patiënten derhalve noodzakelijk.

De gegevens die in 2011 tijdens de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 werden beoordeeld hadden betrekking op het carcinogene potentieel van dexrazoxan als gevolg van de cytotoxische activiteit van dexrazoxan en op het optreden van tweede maligne neoplasma's bij pediatrische patiënten; dergelijke gegevens rechtvaardigden de invoering van een contra-indicatie van het middel bij kinderen van 0 tot 18 jaar.

De beoordeling van de in het kader van deze procedure ingediende gegevens heeft een betere karakterisering mogelijk gemaakt van het risico op kortetermijneffecten op SPM, myelosuppressie en infecties, na behandeling met DRZ bij kinderen die chemotherapie met een op antracycline gebaseerd regime ondergaan. Er zijn echter nog resterende onzekerheden met betrekking tot de langetermijneffecten van DRZ bij kinderen. De werkzaamheid van DRZ als cardioprotectief middel bij cumulatieve doses antracycline lager dan 300 mg/m<sup>2</sup> bij kinderen is niet aangetoond. Dit komt ofwel door een laag percentage klinische cardiale voorvallen bij patiënten in de opgenomen RCT's ofwel door het kleine aantal patiënten dat werd behandeld met lagere cumulatieve doses antracyclinen en de betrekkelijk korte follow-upperiode bij deze patiënten. Uit onderzoeken (waaronder RCT's en niet-gerandomiseerde onderzoeken) bleek dat bij hogere cumulatieve doses antracyclinen met DRZ de surrogate cardiale markers kunnen worden verbeterd en de subklinische acute cardiotoxiciteit derhalve kan worden verminderd. Hoewel de cardiale markers die in het oorspronkelijke onderzoek werden gebruikt mogelijk niet zo robuust zijn als de cardiale markers die momenteel worden gebruikt, bieden ze wel enig bewijs voor het acute cardioprotectieve effect van DRZ. Er is momenteel echter geen vastgestelde correlatie tussen de gebruikte cardiale markers en de cardioprotectieve effecten van DRZ op de lange termijn aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn vanwege de benodigde duur van de follow-up. Er zijn derhalve geen robuuste gegevens over de werkzaamheid op de lange termijn waaruit blijkt dat het gebruik van DRZ de chronische cardiotoxische effecten van antracyclinen of de cardiotoxische effecten ervan op de lange termijn bij pediatrische patiënten voorkomt.

De gegevens zijn geruststellend met betrekking tot het optreden van SPM's bij kinderen nadat ze zijn blootgesteld aan DRZ, tot twaalf jaar na de behandeling. De beoordeelde gegevens bieden echter nog steeds onvoldoende geruststelling wat betreft het optreden van het langetermijnrisico op SPM, met name solide SPM's. De beoordeling van dit risico wordt verstoord door gelijktijdige behandelingen met chemotherapie, kleine aantallen patiënten en de algehele zeldzaamheid van SPM-voorvallen. De onderzoeken waren mogelijk niet gedegen genoeg om een statistisch bevestigde toename van SPM te kunnen waarnemen. Het zou moeilijk zijn de versturende parameters voor de oorzaak van SPM te ontrafelen en over het geheel genomen is het langetermijnrisico op SPM tot op heden onbekend.

Het CHMP merkte op dat de vergunninghouder in zijn risicobeheerplan rekening zal houden met het lopende observationele onderzoek (Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment, NCT01790152).

Het CHMP werd geïnformeerd dat de vergunninghouder een prospectief veiligheidsonderzoek bij kinderen zal uitvoeren met gebruikmaking van bestaande kankerregisters om gegevens te verzamelen over het gebruik van dexrazoxan bij pediatrische patiënten, de incidentie van bijwerkingen (bijv. secundaire maligniteiten, myelosuppressie en infecties) en de cardiale effecten op de lange termijn (>12 jaar) (waaronder hartfalen en linkerventrikelfalen).

Er wordt erkend dat DRZ het risico op myelosuppressie en infecties kan vergroten; deze risico's kunnen echter tot een minimum worden beperkt door passende maatregelen die momenteel van kracht zijn in standaardprotocollen voor pediatrische behandeling. Bovendien zijn er aanwijzingen dat

er geen vertragend effect optreedt bij de behandeling met chemotherapie als gevolg van een potentieel myelosuppressief effect van DRZ. Verder werd de antitumorwerkzaamheid van antracycline op de korte (tot vijf jaar na de behandeling) tot middellange termijn (tot twaalf jaar na de behandeling) niet verminderd door het gebruik van DRZ.

In dit verband en gezien

- het hoge risico op het op lange termijn optreden van ernstige cardiomyopathie bij gebruik van hoge cumulatieve doses antracycline bij kinderen en jongeren tot 18 jaar;
- de medische behoefte aan hoge doseringsregimes voor antracycline voor aandoeningen zoals recidieven van sarcomen en AML bij kinderen en jongeren tot 18 jaar;
- de bijgewerkte veiligheidsgegevens, die geruststellend zijn als het gaat om het optreden van SPM's, met name AML en MDS;

is het CHMP van mening dat de ingediende gegevens de verwijdering van de contra-indicatie voor Cardioxan voor de supgroep van pediatrische patiënten die hoge cumulatieve doses antracycline (hoger dan 300mg/m<sup>2</sup> doxorubicine of daarmee overeenkomend) toegediend krijgen, ondersteunen.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1234/2008 beoordeeld.
- Het CHMP heeft de door de vergunninghouder ingediende gegevens met betrekking tot de aangevoerde bezwaren tegen het verwijderen van de contra-indicatie voor Cardioxan voor kinderen en jongeren tot 18 jaar die hoge cumulatieve doses antracycline toegediend krijgen, beoordeeld.
- Het CHMP wees op de geruststellende veiligheidsgegevens over het optreden van secundaire primaire maligniteiten bij bepaalde vormen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom bij kinderen en jongeren van 0 tot 18 jaar oud, het hoge risico op het op lange termijn optreden van ernstige cardiomyopathie bij gebruik van hoge cumulatieve doses antracycline bij kinderen en jongeren tot 18 jaar en de medische behoefte van hoge doseringsregimes voor antracycline voor aandoeningen zoals recidieven van sarcomen en acute myeloïde leukemie bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.
- Het CHMP concludeerde dat het, gezien het bovenstaande, gerechtvaardigd is de contra-indicatie voor Cardioxan bij kinderen van 0 tot 18 jaar die lage cumulatieve doses antracycline (lager dan 300 mg/m<sup>2</sup> doxorubicine of daarmee overeenkomend) toegediend krijgen, te beperken.
- Het CHMP was van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie noodzakelijk zijn en dat er standaard geneesmiddelenbewakingsactiviteiten moeten worden ingevoerd in de vorm van specifieke follow-upvragenlijsten om veiligheids- en werkzaamheidsgegevens te verzamelen over het gebruik van het geneesmiddel bij kinderen.

Dientengevolge adviseert het CHMP tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel dat in bijlage I van het CHMP-advies wordt genoemd op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd zoals uiteengezet in bijlage III van het CHMP-advies en de wijzigingen van het risicobeheerplan zoals hierboven beschreven.