

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Zgodnie z procedurą wzajemnego uznania dla produktu Cardioxane 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wlewów przedłożono wniosek o wprowadzenie zmian typu II. Podstawowe zmiany zgłoszone we wniosku były następujące:

- rozszerzenie wskazania z „dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i (lub) z rakiem piersi z przerzutami” na „pacjentów chorych na raka”
- usunięcie przeciwwskazania do stosowania u dzieci i młodzieży.

Referencyjnym państwem członkowskim (RPC) jest: FR

Zainteresowanymi państwami członkowskimi (ZPC) są: CZ, DE, ES, IT, NL, PL i UK.

Procedura wzajemnego uznania FR/H/0283/001/II/27G została zainicjowana 28.11.2015 r.

RPC uznało, że dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny (MAH) nie były wystarczające do rozszerzenia wskazania u osób dorosłych; w związku z tym odrzucono pierwszą wnioskowaną zmianę dotyczącą rozszerzenia wskazania na „pacjentów chorych na raka”.

Ponadto, biorąc pod uwagę przedstawione dane, RPC uznało za nieakceptowalne całkowite usunięcie przeciwwskazania do stosowania u dzieci, wnioskowane przez MAH. RPC uznało jednak za dopuszczalne złagodzenie tego przeciwwskazania u dzieci i zaproponowało ograniczenie go do dzieci otrzymujących niskie kumulacyjne dawki antracyklin (poniżej 300mg/m² dokсорubicyny lub odpowiednika).

UK nie zgodziła się z oceną RPC dotyczącą usunięcia przeciwwskazania dla pewnego podzbioru populacji pediatrycznej. Uwzględniając potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia publicznego zgłoszone przez UK, w dniu 04.11.2016 r. Francja skierowała procedurę do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), na mocy art. 13 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008. Sześćdziesięciodniowa procedura CMDh została zainicjowana w dniu 02.12.2016 r.

Dzień 60. procedury CMDh przypadł na 30.01.2017 r. Z uwagi na brak osiągniętego porozumienia w dniu 31.01.2017 r. RPC skierowało procedurę i wątpliwości zgłoszone przez UK dotyczące zniesienia przeciwwskazania dla podzbioru populacji pediatrycznej leczonej antracyklinami do CHMP.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Uszkodzenie serca związane z antracyklinami może być ostre, objawiające się w postaci ostrej niewydolności serca, zmniejszenia frakcji skracania lub zgrubienia ściany komory serca. Występuje ono zwykle w trakcie leczenia lub w ciągu pierwszych kilku lat po leczeniu. Działania opóźnione zwykle objawiają się w postaci zastoinowej niewydolności serca, która może wystąpić do 20 lat po leczeniu. Chociaż badania sugerują, że nie ma bezpiecznej dawki antracyklin, wiadomo, że ryzyko kardi toksyczności wywołanej przez antracykliny wzrasta wraz ze wzrostem kumulacyjnej dawki; wytyczne wskazują, że dla dawek powyżej 250 mg/m² ryzyko kardiologiczne jest wystarczająco duże, aby wprowadzić zalecenia dotyczące kontroli przez całe życie¹. Wysokie kumulacyjne dawki antracyklin rzadko stosuje się w populacji pediatrycznej; są one jednak wymagane do leczenia niektórych patologii takich jak mięsaki i nawrotowa ostra białaczka szpikowa. Dotknięci chorobą pacjenci pediatryczni są narażeni na wysokie ryzyko ostrej kardi toksyczności związanej z leczeniem antracyklinami, w wyniku

¹ Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S. i wsp. „Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group” *Lancet Oncology*, tom 16(3), marzec 2015 r., str. e123-e136

otrzymywania wysokich dawek chemioterapii; u tej bardzo małej liczby pacjentów konieczne jest więc zastosowanie środka kardioprotekcyjnego.

Dane oceniane w trakcie procedury arbitrażowej na mocy art. 31 w 2011 r. dotyczyły potencjalnego działania rakotwórczego deksrazoksanu z uwagi na jego aktywność cytotoksyczną i występowania wtórnych nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej; takie dane uzasadniały wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania produktu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Ocena danych przedstawionych w ramach tej procedury umożliwiła lepsze opisanie ryzyka krótkoterminowego wpływu na występowanie SPM (wtórnych pierwotnych nowotworów złośliwych), mielosupresję i zakażenia, po leczeniu DRZ u dzieci poddawanych chemioterapii na bazie antracyklin. Wciąż istnieją jednak niejasności co do długoterminowych działań DRZ u dzieci. Skuteczność DRZ jako środka kardioprotekcyjnego nie została udowodniona u dzieci dla kumulacyjnych dawek antracyklin mniejszych niż 300 mg/m². Wynika to bądź z niskiego wskaźnika klinicznych zdarzeń sercowych u pacjentów we włączonych do analizy randomizowanych badaniach klinicznych, bądź z małej liczby pacjentów leczonych niższymi kumulacyjnymi dawkami antracyklin i stosunkowo krótkiego czasu obserwacji u tych pacjentów. W przypadku wyższych kumulacyjnych dawek antracyklin badania (w tym kilka randomizowanych badań klinicznych i badań nierandomizowanych) wykazały, że DRZ może wpływać na poprawę zastępczych wskaźników sercowych, a co za tym idzie redukować subkliniczną ostrą kardiotoxycytność. Pomimo że wskaźniki sercowe wykorzystywane w oryginalnych badaniach mogą nie być równie odporne jak te stosowane obecnie, to dostarczają one dowodów na intensywne działanie kardioprotekcyjne DRZ. Obecnie nie ustalono jednak korelacji między stosowanymi markerami sercowymi a długoterminowymi działaniami kardioprotekcyjnymi DRZ, ponieważ dane te są niedostępne z uwagi na wymaganą długość obserwacji. Brak jest zatem odpornych długoterminowych danych na temat skuteczności dowodzących, że stosowanie DRZ zapobiega występowaniu przewlekłych lub długoterminowych działań kardiotoxycznych antracyklin w populacji pediatrycznej.

Dane co do występowania SPM u dzieci po ekspozycji na DRZ, do 12 lat po leczeniu, są uspokajające. Oceniane dane wciąż jednak nie stanowią wystarczającej gwarancji co do występowania długoterminowego ryzyka SPM, zwłaszcza litych SPM. Ocenę tego ryzyka zakłócają jednocześnie stosowane chemioterapie, mała liczba pacjentów i ogólnie rzadkie występowanie epizodów SPM. Badania mogą nie mieć wystarczającej mocy dla zaobserwowania potwierdzonego statystycznie wzrostu SPM. Wyjaśnienie czynników zakłócających dla przyczyny SPM byłoby trudne i w chwili obecnej ogólne długoterminowe ryzyko SPM pozostaje nieznane.

CHMP stwierdził, że MAH w stosowny sposób odzwierciedli prowadzone badanie obserwacyjne (Wpływ chlorowodoru deksrazoksanu na biomarkery związane z kardiomiopatią i niewydolnością serca po leczeniu przeciwnowotworowym, NCT01790152.) w swoim planie zarządzania ryzykiem.

CHMP został poinformowany, że MAH przeprowadzi prospektywne badanie bezpieczeństwa u dzieci wykorzystujące istniejące rejestry chorób nowotworowych w celu zebrania danych na temat stosowania deksrazoksanu w populacji pediatrycznej, częstości występowania zdarzeń niepożądanych (np. wtórnych nowotworów złośliwych, mielosupresji i zakażeń) i długoterminowych (>12 lat) zdarzeń sercowych (w tym niewydolności serca, niewydolności lewej komory).

Potwierdza się, że DRZ może powodować zwiększenie ryzyka mielosupresji i zakażeń; ryzyko to można jednak zminimalizować stosując odpowiednie środki obowiązujące obecnie w standardowych protokołach leczenia dzieci i młodzieży. Ponadto istnieją dowody, że nie ma opóźnienia w chemioterapii wskutek potencjalnego działania mielosupresyjnego DRZ. Dodatkowo w krótkim (do 5 lat po leczeniu) do średniego (do 12 lat po leczeniu) okresie skuteczność przeciwnowotworowa antracyklin nie została zakłócona przez stosowanie DRZ.

W tym kontekście, jak również z uwzględnieniem

- wysokiego ryzyka długoterminowego występowania ciężkiej kardiomiopatii w przypadku stosowania wysokich kumulacyjnych dawek antracyklin u dzieci i młodzieży
- zapotrzebowania medycznego na schemat dawkowania zawierający wysoką dawkę antracyklin przeciw stanom patologicznym takim jak mięsak lub nawrotowa AML u dzieci i młodzieży
- zaktualizowanych danych dotyczących bezpieczeństwa uspokajających co do występowania SPM, zwłaszcza AML i MDS,

CHMP uważa, że przedstawione dane stanowią potwierdzenie dla usunięcia przeciwwskazania do stosowania produktu Cardioxane dla podzbioru populacji pediatrycznej otrzymującego wysokie kumulacyjne dawki antracyklin (powyżej 300mg/m² doksorubicyny lub odpowiednika).

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 13 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008;
- Komitet uwzględnił dane przedłożone przez MAH w związku ze zgłoszonymi zastrzeżeniami dotyczącymi zniesienia przeciwwskazania do stosowania produktu Cardioxane u dzieci i młodzieży otrzymujących wysokie kumulacyjne dawki antracyklin;
- Komitet odnotował uspokajające dane dotyczące bezpieczeństwa na temat występowania wtórnych pierwotnych nowotworów złośliwych, zwłaszcza ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, wysokie ryzyko długoterminowego występowania ciężkiej kardiomiopatii w przypadku stosowania wysokich kumulacyjnych dawek antracyklin u dzieci i młodzieży i zapotrzebowanie medyczne na schematy leczenia obejmujące wysokie dawki antracyklin przeciw stanom patologicznym takim jak mięsak lub nawrotowa ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży;
- Komitet stwierdził, że wobec powyższego uzasadnione jest ograniczenie przeciwwskazania do stosowania produktu Cardioxane u dzieci w wieku od 0 do 18 lat otrzymujących niskie kumulacyjne dawki antracyklin (poniżej 300 mg/m² doksorubicyny lub odpowiednika);
- Komitet był zdania, że wymagane są zmiany w drukach informacyjnych oraz wprowadzenie rutynowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w postaci specjalnych formularzy kontrolnych mających na celu zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci.

Komitet zalecił więc zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w załączniku I do opinii CHMP podlegających poprawkom w drukach informacyjnych przedstawionych w załączniku III do opinii CHMP i wprowadzenie wyżej opisanych zmian do planu zarządzania ryzykiem.