

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă, s-a depus o cerere referitoare la un grup de variații de tip II pentru Cardioxane 500 mg, pulbere pentru soluție perfuzabilă. Principalele modificări solicitate în cerere au fost:

- extinderea indicației de la „pacienți adulți cu cancer de sân în stare avansată sau cu cancer de sân cu metastaze” la „pacienți cu cancer”;
- eliminarea contraindicației de administrare la copii și adolescenți.

Stat membru de referință (SMR): FR

State membre interesate (SMI): CZ, DE, ES, IT, NL, PL și UK.

Procedura de recunoaștere reciprocă FR/H/0283/001/II/27G a început la data de 28.11.2015.

SMR a considerat că extinderea indicației la adulți nu era susținută suficient prin niciuna dintre datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP); prin urmare, a fost respinsă prima dintre modificările solicitate, referitoare la extinderea indicației la „pacienți cu cancer”.

În plus, având în vedere datele prezentate, SMR a considerat că nu poate accepta eliminarea integrală a contraindicației de administrare la copii și adolescenți, solicitată de DAPP. Totuși, SMR a considerat acceptabilă atenuarea contraindicației la copii și adolescenți și a propus limitarea acesteia la copiii și adolescenții cărora li se administrează doze cumulative mici de antracilină (sub 300 mg/m² de doxorubicină sau echivalent).

Regatul Unit nu a fost de acord cu evaluarea SMR în ceea ce privește eliminarea contraindicației în cazul unui anumit subgrup de populație pediatrică. Având în vedere potențialul de risc grav pentru sănătatea publică semnalat de Regatul Unit, Franța a înaintat procedura către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh), în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008, la data de 4.11.2016. Procedura CMDh, cu durata de 60 de zile, a fost declanșată la data de 2.12.2016.

Întrucât nu s-a ajuns la un acord până la 30.1.2017, ziua 60 a procedurii CMDh, SMR a transmis către CHMP, la data de 31.1.2017, procedura și obiecțiile formulate de Regatul Unit privind eliminarea contraindicației în cazul unui subgrup de populație pediatrică tratată cu antracilină.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Tulburările cardiace asociate tratamentului cu antracilină pot fi de natură acută, manifestându-se sub formă de insuficiență cardiacă acută, reducerea fracției de scurtare sau modificări constând în îngroșarea peretelui ventricular. De obicei, aceste manifestări apar în timpul tratamentului sau în primii ani după încetarea acestuia. Efectele tardive se manifestă de obicei sub formă de insuficiență cardiacă congestivă, care poate apărea chiar și după 20 de ani de la încetarea tratamentului. Deși din studii reiese că nu există o doză de antracilină care să asigure utilizarea în condiții de siguranță, se cunoaște faptul că riscul de cardiotoxicitate indusă de antracilină crește odată cu dozele cumulative mai mari; conform ghidurilor, dozele care depășesc 250 mg/m² prezintă un risc cardiac suficient încât să se recomande supravegherea de-a lungul întregii vieți¹. La populația pediatrică se folosesc rareori doze cumulative mari de antracilină; totuși, acestea sunt necesare pentru tratamentul unor patologii

¹ Armenian, S.H., Hudson, M.M., Mulder, R.L., Chen, M.H., Constine, L.S. și colab. „Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group” (Recomandări pentru supravegherea cardiomiopatiei la persoanele care au supraviețuit unui cancer din copilărie: Raport al Grupului de armonizare a recomandărilor internaționale de abordare a efectelor tardive ale cancerului din copilărie), revista Lancet Oncology, vol. 16 (3), martie 2015, p. e123-e136.

precum sarcoamele și leucemia mieloidă acută (LMA) recidivantă. Pacienții copii și adolescenți afectați și tratați în consecință prezintă risc crescut de cardiotoxicitate acută provocată de antracilină, ca urmare a dozelor mari de chimioterapie administrate; prin urmare, la acest număr foarte mic de pacienți este necesar tratamentul cu un agent cardioprotector.

Datele evaluate în cursul procedurii de sesizare conform articolului 31 desfășurate în 2011 au vizat potențialul carcinogen al dexrazoxanului (DRZ) cauzat de activitatea sa citotoxică și incidența celui de-al doilea cancer la populația pediatrică; aceste date au justificat introducerea unei contraindicații de administrare a medicamentului la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani.

Evaluarea datelor transmise în cadrul acestei proceduri a permis o mai bună caracterizare a riscului de efecte pe termen scurt în ceea ce privește al doilea cancer primar (*secondary primary malignancy* – SPM), mielosupresia și infecțiile, ca urmare a tratamentului cu DRZ la copiii și adolescenții aflați în tratament chimioterapic în regimuri pe bază de antracilină. Cu toate acestea, efectele pe termen lung ale DRZ la copii și adolescenți prezintă încă incertitudini. Eficacitatea DRZ ca agent cardioprotector nu a fost demonstrată la copii și adolescenți pentru doze cumulative de antracilină sub 300 mg/m². Aceasta se datorează fie ratei scăzute de incidență a evenimentelor cardiace de natură clinică la pacienții cuprinși în studiile randomizate controlate avute în vedere, fie numărului mic de pacienți tratați cu doze cumulative mai mici de antraciline și duratei relativ scurte de urmărire a pacienților respectivi. În cazul dozelor cumulative mai mari de antraciline, studiile (printre care o serie de studii randomizate controlate și câteva studii nerandomizate) au demonstrat capacitatea DRZ de îmbunătățire a markerilor cardiaci surogat și, prin urmare, de reducere a cardiotoxicității subclinice acute. În pofida caracterului mai puțin solid al markerilor cardiaci utilizați în studiile inițiale, comparativ cu cei utilizați în prezent, aceștia dovedesc totuși, într-o anumită măsură, efectul cardioprotector acut al DRZ. Până în prezent nu s-a stabilit însă o corelație între markerii cardiaci utilizați și efectele de cardioprotecție ale DRZ pe termen lung, neexistând date disponibile din cauza duratei mari de urmărire necesare. Prin urmare, nu există date solide privind eficacitatea pe termen lung care să demonstreze că utilizarea DRZ previne efectele cardiotoxice cronice sau pe termen lung ale antraciclinelor la populația pediatrică.

Există date încurajatoare în ceea ce privește apariția SPM la copii și adolescenți după expunerea la DRZ, pe o durată de până la 12 ani după tratament. Cu toate acestea, datele evaluate sunt încă insuficiente pentru a oferi asigurări în ceea ce privește riscul pe termen lung de apariție a SPM, în special a formelor solide de SPM. Evaluarea acestui risc este îngreunată de administrarea concomitentă de tratamente chimioterapice, de numărul mic de pacienți și de raritatea evenimentelor SPM în general. Este posibil ca studiile să nu fi dispus de suficiente resurse, care să permită observarea unei creșteri confirmate statistic a ratei de incidență a SPM. Eliminarea surselor de confuzie în ceea ce privește cauza SPM ar fi dificilă și, în general, riscul pe termen lung de apariție a SPM rămâne în prezent necunoscut.

CHMP a luat notă de faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață va folosi în planul său de management al riscurilor, după caz, datele rezultate în cadrul studiului observațional în desfășurare [Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment (Efectele clorhidratului de dexrazoxan asupra biomarkerilor asociați cu cardiomiopatia și insuficiența cardiacă după tratament anticanceros), NCT01790152].

CHMP a fost informat cu privire la faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață va efectua un studiu prospectiv privind siguranța la copii și adolescenți, pe baza registrelor existente privind cancerul, în vederea culegerii de date privind utilizarea dexrazoxanului la populația pediatrică, incidența evenimentelor adverse (de exemplu, apariția cancerelor secundare, a mielosupresiei și a infecțiilor), precum și a efectelor cardiace (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă) pe termen lung (> 12 ani).

Este cunoscut faptul că DRZ poate duce la creșterea riscului de apariție a mielosupresiei și a infecțiilor; riscurile respective pot fi însă reduse la minimum prin luarea măsurilor adecvate prevăzute în protocoalele standard de tratament pediatric în vigoare. În plus, există dovezi conform cărora eventualul efect mielosupresiv al DRZ nu determină amânarea tratamentului chimioterapic. Mai mult, pe termen scurt (până la 5 ani după tratament) și mediu (până la 12 ani după tratament), utilizarea DRZ nu a compromis eficacitatea antitumorală a antraciclina.

În acest context și având în vedere

- riscul crescut pe termen lung de apariție a cardiomiopatiei severe în cazul utilizării de doze cumulative mari de antraciclina la copii și adolescenți;
- necesitatea medicală a tratamentului cu antraciclina în doze mari în cazul unor patologii precum sarcoamele sau LMA recidivantă la copii și adolescenți;
- datele actualizate privind siguranța, care oferă asigurări în ceea ce privește apariția SPM, în special a LMA și a sindromului mielodisplazic (SMD),

CHMP consideră că datele prezentate susțin eliminarea contraindicației de administrare a Cardioxane la subgrupul de copii și adolescenți cărora li se administrează doze cumulative mari de antraciclina (peste 300 mg/m² de doxorubicină sau echivalent).

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008.
- Comitetul a evaluat datele transmise de DAPP referitoare la obiecțiile formulate privind eliminarea contraindicației de administrare a Cardioxane la copiii și adolescenții cărora li se administrează doze cumulative mari de antraciclina.
- Comitetul a luat notă de datele încurajatoare privind siguranța referitoare la apariția celui de-al doilea cancer primar, în special leucemie mieloidă acută și sindrom mielodisplazic la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani, de riscul crescut pe termen lung de apariție a cardiomiopatiei severe în cazul utilizării de doze cumulative mari de antraciclina la copii și adolescenți, precum și de necesitatea medicală a tratamentelor cu doze mari de antraciclina în cazul unor patologii precum sarcoamele sau leucemia mieloidă acută recidivantă la copii și adolescenți.
- Comitetul a concluzionat că, având în vedere cele de mai sus, este justificată limitarea contraindicației de administrare a Cardioxane la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani aflați în tratament cu doze cumulative mici de antraciclina (sub 300 mg/m² de doxorubicină sau echivalent).
- Comitetul a considerat că sunt necesare modificări ale informațiilor referitoare la medicament și că se impune inițierea de activități de farmacovigilență de rutină, sub formă de chestionare specifice de urmărire, în scopul culegerii de informații privind siguranța și eficacitatea utilizării medicamentului la copii și adolescenți.

În consecință, Comitetul recomandă aprobarea modificării condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament conform celor prezentate în Anexa III la avizul CHMP și a modificării planului de management al riscurilor conform descrierii de mai sus.