

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

V rámci postupu vzájomného uznávania pre liek Cardioxane 500 mg prášok na infúzny roztok bola predložená žiadosť o skupinu zmien typu II. Žiadosť sa týkala týchto hlavných zmien:

- rozšírenie indikácie z „dospelí pacienti s pokročilým a/alebo metastatickým karcinómom prsníka“ na „pacienti s karcinómom“,
- odstránenie kontraindikácie u detí a dospelievajúcich.

Referenčný členský štát je: Francúzsko

Dotknuté členské štáty sú: Česká republika, Holandsko, Nemecko, Poľsko, Spojené kráľovstvo, Španielsko a Taliansko.

Postup vzájomného uznávania FR/H/0283/001/II/27G sa začal 28. novembra 2015.

Referenčný členský štát usúdil, že žiadny z údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nebol dostatočný na podporu rozšírenia indikácie u dospelých; prvá požadovaná zmena týkajúca sa rozšírenia indikácie na „pacienti s karcinómom“ sa preto zamietla.

Vzhľadom na predložené údaje referenčný členský štát tiež považoval za neprijateľné úplne odstrániť kontraindikáciu u detí, o čo požiadal držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Referenčný členský štát však považoval za prijateľné zmierniť kontraindikáciu u detí a navrhol ju obmedziť na deti užívajúce nízke kumulatívne dávky antracyklínu (menej než 300 mg/m² doxorubicínu alebo ekvivalentu).

Spojené kráľovstvo nesúhlasilo s posúdením referenčného členského štátu týkajúceho sa odstránenia kontraindikácie pre určitú podskupinu pediatrickej populácie. Vzhľadom na potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie vznesené Spojeným kráľovstvom postúpilo Francúzsko 4. novembra 2016 túto vec Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky (CMDh) podľa článku 13 ods. 1 nariadenia (ES) č. 1234/2008. Šesťdesiatdňový postup koordinačnej skupiny CMDh sa začal 2. decembra 2016.

Šesťdesiatym dňom postupu koordinačnej skupiny CMDh bol 30. január 2017 a keďže sa nepodarilo dosiahnuť zhodu, referenčný členský štát predložil 31. januára 2017 výboru CHMP postup a námietky vznesené Spojeným kráľovstvom týkajúce sa zrušenia kontraindikácie pre podskupinu pediatrickej populácie liečenej antracyklínom.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Poškodenie srdca súvisiace s antracyklínmi môže byť akútne a prejavuje sa ako akútne zlyhávanie srdca, zníženie skracujúcej sa frakcie alebo zmeny v hrúbke steny srdcovej komory. Vyskytuje sa to zvyčajne počas liečby alebo v prvých rokoch po liečbe. Oneskorené účinky sa zvyčajne prejavujú ako kongestívne zlyhávanie srdca, ktoré sa môže vyskytnúť až 20 rokov po liečbe. Hoci zo štúdií vyplýva, že bezpečná dávka antracyklínu neexistuje, je známe, že riziko kardiotoxicity vyvolanej antracyklínom sa zvyšuje s vyššími kumulatívnymi dávkami. V usmernení sa uvádza, že pri dávke vyššej než 250 mg/m² existuje dostatočné kardiovaskulárne riziko na vydanie odporúčaní týkajúcich sa celoživotného dohľadu¹. Vysoké kumulatívne dávky antracyklínu sa zriedka používajú v pediatrickej populácii; vyžadujú sa však pri liečbe niektorých ochorení, ako sú sarkómy a relaps akútnej myeloidnej leukémie. Postihnutí pediatrickí pacienti, ktorí sú následne liečení, sú vystavení vysokému riziku akútnej kardiotoxicity vyvolanej antracyklínom v dôsledku vysokých dávok prijatej chemoterapie; u tohto veľmi malého počtu pacientov je preto potrebná liečba kardioprotektívom.

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.

V údajoch, ktoré sa posudzovali v roku 2011 počas konania o postúpenej veci podľa článku 31, sa zohľadnil karcinogénny potenciál dexrazoxánu v dôsledku jeho cytotoxického účinku a výskyt sekundárnych malígných novotvarov v pediatrickej populácii; na základe týchto údajov sa odôvodnilo zavedenie kontraindikácie lieku u detí vo veku 0 – 18 rokov.

Vyhodnotenie údajov predložených v rámci tohto postupu umožnilo lepšiu charakterizáciu rizika krátkodobých účinkov na SPM, myelosupresiu a infekcie po liečbe s použitím DRZ u detí podstupujúcich chemoterapiu režimami na báze antracyklínu. Stále sú však nejasnosti v súvislosti s dlhodobými účinkami DRZ u detí. Účinnosť DRZ ako kardioprotektíva sa nepreukázala u detí v prípade kumulatívnych dávok antracyklínu nižších ako 300 mg/m². To je spôsobené buď nízkou mierou klinických kardiovaskulárnych udalostí u pacientov s uvedenými RCT alebo malými počtami pacientov, ktorí boli liečení nižšími kumulatívnymi dávkami antracyklínov a relatívne krátkym trvaním sledovania týchto pacientov. V štúdiách, v ktorých sa použili vyššie kumulatívne dávky antracyklínov (vrátane niekoľkých RCTS a nerandomizovaných štúdií), sa preukázalo, že DRZ môže zlepšiť náhradné kardiovaskulárne markery, a tak znížiť subklinickú akútnu kardiotoxicitu. Hoci kardiovaskulárne markery použité v pôvodných štúdiách nemusia byť také spoľahlivé ako tie, ktoré sa používajú v súčasnosti, poskytujú určitý dôkaz o akútnom kardioprotektívnom účinku DRZ. Keďže však nie sú k dispozícii údaje vzhľadom na potrebnú dĺžku sledovania, v súčasnosti nie je určená korelácia medzi použitými kardiovaskulárnymi markermi a dlhodobými kardioprotektívnymi účinkami DRZ. Preto nie sú k dispozícii spoľahlivé údaje o dlhodobej účinnosti dokazujúce, že použitie DRZ bráni chronickým alebo dlhodobým kardiotoxickým účinkom antracyklínov u pediatrickej populácie.

Pokiaľ ide o výskyt SPM u detí po vystavení DRZ až 12 rokov po liečbe, údaje sú uspokojivé. Posudzované údaje však stále nie sú dostatočné na zabezpečenie v súvislosti s výskytom dlhodobého rizika SPM, najmä solídnych SPM. Posúdenie tohto rizika je zmätočné pre súbežné chemoterapeutické liečby, malé počty pacientov a celkovú zriedkavosť udalostí SPM. Štúdie nemuseli byť dostatočne vybavené na pozorovanie štatisticky potvrdeného zvýšenia SPM. Odhalenie matúcich faktorov týkajúcich sa príčiny SPM by bolo náročné a celkové dlhodobé riziko SPM v súčasnosti stále nie je známe.

Výbor CHMP vzal na vedomie, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh príslušne zohľadní prebiehajúcu pozorovaciu štúdiu (Účinky dexrazoxán hydrochloridu na biomarkery súvisiace s kardiomyopatiou a zlyhávaním srdca po protirakovinovej liečbe, NCT01790152.) vo svojom pláne riadenia rizík.

Výbor CHMP bol informovaný, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutoční prospektívnu štúdiu bezpečnosti u detí s použitím existujúcich registrov rakovinových ochorení s cieľom získať údaje o používaní dexrazoxánu v pediatrickej populácii, o výskyte nežiaducich udalostí (napr. sekundárnych malignít, myelosupresie a infekcií) a dlhodobých (>12 rokov) kardiovaskulárnych účinkoch (vrátane zlyhávania srdca a zlyhávania ľavej srdcovej komory).

Uznáva sa, že DRZ môže zvýšiť riziko myelosupresie a infekcií; tieto riziká sa však môžu minimalizovať príslušnými opatreniami, ktoré sú v súčasnosti zahrnuté v protokoloch štandardnej pediatrickej liečby. K dispozícii sú tiež dôkazy, že chemoterapeutické liečby sa neodďalujú v dôsledku potenciálneho myelosupresívneho účinku DRZ. Okrem toho, v krátkodobom časovom horizonte (do 5 rokov po liečbe) až v strednodobom časovom horizonte (do 12 rokov po liečbe) nebola protinádorová účinnosť antracyklínov narušená používaním DRZ.

V tomto kontexte a vzhľadom na

- vysoké riziko dlhodobého výskytu závažnej kardiomyopatie pri použití vysokej kumulatívnej dávky antracyklínu u detí a dospelých,
- potrebu režimu s vysokými dávkami antracyklínu na také ochorenia, ako je sarkóm alebo relapsy AML u detí a dospelých,

- aktualizované údaje o bezpečnosti vedúce k ubezpečeniu v súvislosti s výskytom SPM, najmä AML a MDS

výbor CHMP usudzuje, že predložené údaje podporujú odstránenie kontraindikácie lieku Cardioxane pre podskupinu pediatrickej populácie užívajúcej vysoké kumulatívne dávky (vyššie ako 300 mg/m² doxorubicínu alebo ekvivalentu).

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 13 nariadenia (ES) č. 1234/2008,
- výbor vzal na vedomie údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pokiaľ ide o vznesené námietky v súvislosti so zrušením kontraindikácie lieku Cardioxane u detí a dospelých užívajúcich vysoké kumulatívne dávky antracyklínu,
- výbor vzal na vedomie uspokojivé údaje o bezpečnosti týkajúce sa výskytu sekundárnych malignít, najmä akútnej myelogénnej leukémie a myelodysplastického syndrómu u detí a dospelých vo veku 0 – 18 rokov, vysoké riziko dlhodobého výskytu závažnej kardiomyopatie pri použití vysokej kumulatívnej dávky antracyklínu u detí a dospelých a potrebu režimu s vysokými dávkami antracyklínu na také ochorenia, ako je sarkóm alebo relapsy akútnej myelogénnej leukémie u detí a dospelých,
- výbor dospel k záveru, že vzhľadom na uvedené skutočnosti je odôvodnené obmedziť kontraindikáciu lieku Cardioxane u detí vo veku 0 – 18 rokov užívajúcich nízke kumulatívne dávky antracyklínu (menej než 300 mg/m² doxorubicínu alebo ekvivalentu),
- výbor dospel k názoru, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku, ako aj zavedenie bežných farmakovigilančných činností vo forme špecifických dotazníkov týkajúcich sa sledovania s cieľom získať údaje o bezpečnosti a účinnosti používania lieku u detí.

Výbor preto odporúča udeliť zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP s podmienkou zmien v informáciách o lieku uvedených v prílohe III k stanovisku výboru CHMP a zmien v pláne riadenia rizík opísaných vyššie.