

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Cardioxane 500 mg powder for solution for infusion -valmisteesta toimitettiin tyyppin II ryhmän mukainen muutoshakemus vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä. Muutoshakemuksessa pyydytetyt ensisijaiset muutokset olivat nämä:

- käyttöaiheen laajentaminen muotoilusta "edennyttä ja/tai metastasoivaa rintasyöpää sairastavat potilaat" muotoiluun "syöpäpotilaat"
- lapsia ja nuoria koskevan vasta-aiheen poistaminen.

Viitejäsenvaltio on FR

Asianomaiset jäsenvaltiot ovat CZ, DE, ES, IT, NL, PL ja UK.

Keskinäinen tunnustamismenettely FR/H/0283/001/II/27G aloitettiin 28.11.2015.

Viitejäsenvaltio katsoi, etteivät myyntiluvan haltijan esittämät tiedot riittävästi tukeneet aikuisia koskevan käyttöaiheen laajentamista. Näin ollen hakemuksen ensimmäinen muutos (käyttöaiheen laajentaminen koskemaan yleisesti "syöpäpotilaita") hylättiin.

Esitettyjen tietojen perusteella viitejäsenvaltio katsoi, ettei lapsia koskevaa vasta-aihetta voida poistaa kokonaan, kuten myyntiluvan haltija oli pyytänyt. Viitejäsenvaltio katsoi kuitenkin, että lapsia koskevaa vasta-aihetta voidaan lieventää, ja ehdotti, että se rajataan lapsiin, jotka saavat vain vähän kumuloituvia antrasykliiniannoksia (alle 300 mg/m<sup>2</sup> dokсорubisiinia tai vastaavaa lääkeainetta).

Yhdistynyt kuningaskunta ei kannattanut viitejäsenvaltion arviointia, joka liittyi vasta-aiheen poistamista tietyn pediatriksen potilasryhmän alaryhmän osalta. Mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin osalta Ranska siirsi asian 4. marraskuuta 2016 ihmislääkevalmisteiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) käsiteltäväksi asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti. CMDh:n 60 vuorokautta kestävä menettely aloitettiin 2.12.2016.

CMDh-menettelyn päivä 60 oli 30. tammikuuta 2017, ja koska sopimukseen ei päästy, viitejäsenvaltio siirsi menettelyn ja Yhdistyneen kuningaskunnan esittämät vastalauseet, jotka koskivat vasta-aiheen poistamista tietyltä antrasykliinillä hoidettavan pediatriksen potilasryhmän alaryhmältä, lääkevalmistekomitealle 31. tammikuuta 2017.

## Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Antrasykliiniin liittyvä sydänvaurio voi olla akuutti, ilmentyä akuuttina sydämen vajaatoimintana, fraktionaalisen lyhentymän pienenemisenä tai muutoksina kammion seinämän paksuuntumassa. Tämä tapahtuu yleensä hoidon aikana tai ensimmäisten hoidonjälkeisten vuosien aikana. Viivästyneet vaikutukset ilmenevät yleensä kongestiivisena sydämen vajaatoimintana, joka voi ilmaantua jopa 20 vuoden kuluttua hoidosta. Vaikka turvallista antrasykliiniannosta ei tutkimusten mukaan näytä olevan, tiedetään, että antrasykliinin aiheuttaman sydäntoksisuuden riski kasvaa suuremman kumulatiivisen annostuksen yhteydessä. Kun annos on yli 250 mg/m<sup>2</sup>, sydämeen liittyvä riski on ohjeiden mukaan riittävän suuri, jotta voidaan antaa suositus koko elämän pituisesta seurannasta<sup>1</sup>. Suurempia kumulatiivisia antrasykliiniannoksia käytetään pediatriisilla potilailla harvoin. Niitä tarvitaan kuitenkin tiettyjen sairauksien, kuten sarkoomien ja uusiutuneen akuutin myelooisen leukemian, hoidossa. Sairastuneilla pediatriisilla potilailla, jotka saavat tätä hoitoa, on suuri akuutin antrasykliiniin liittyvän

<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), March 2015, s. e123–e136.

sydäntoksisuuden riski, joka johtuu annetussa kemoterapiassa käytetyistä suurista annoksista. Sen vuoksi näille potilaille, joita on hyvin vähän, on annettava sydäntä suojaavaa lääkehoitoa.

Vuonna 2011 toteutetussa 31 artiklan mukaisessa lausunnotmenettelyssä arvioituissa tiedoissa tarkasteltiin deksratsoksaanin karsinogeenista potentiaalia sen sytotoksisen vaikutuksen vuoksi ja uusien pahanlaatuisten kasvainten ilmaantumista pediatriisilla potilailla. Näiden tietojen mukaan oli perusteltua määrittää valmiste vasta-aiheiseksi 0–18-vuotiailla lapsilla.

Tähän menettelyyn toimitettujen tietojen arvioinnin avulla on voitu paremmin luonnehtia lyhytaikaisten vaikutusten riskiä uusiin primaarikasvaimiin (SPM), myelosuppressioon ja infektoihin, kun antrasykliiniin perustuvaa kemoterapiaa saavia lapsia on hoidettu deksratsoksaanilla. Deksratsoksaanin pitkäaikaisiin vaikutuksiin lapsilla liittyy kuitenkin vielä ratkaisemattomia epäselvyyksiä. Deksratsoksaanin tehoa sydäntä suojaavana aineena ei ole osoitettu lapsilla, kun antrasykliinin kumulatiiviset annokset ovat alle 300 mg/m<sup>2</sup>. Tämä johtuu joko siitä, että satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut vähän kliinisiä sydäntapahtumia, tai siitä, että pienemmillä kumulatiivisilla antrasykliiniannoksilla hoidettuja potilaita on ollut vähän ja myös näiden potilaiden seuranta-aika on ollut suhteellisen lyhyt. Suurempien kumulatiivisten antrasykliiniannosten yhteydessä tutkimukset (mukaan luettuina useat satunnaistetut kliiniset tutkimukset ja muut kuin satunnaistetut tutkimukset) ovat osoittaneet, että deksratsoksaani voi parantaa surrogaattisydänmerkkiaineiden arvoja ja siten vähentää subkliinistä akuuttia sydäntoksisuutta. Vaikka alkuperäisissä tutkimuksissa käytetyt sydänmerkkiaineet eivät välttämättä ole yhtä voimakkaita kuin ne, joita käytetään nykyään, niistä saadaan kuitenkin jonkin verran näyttöä deksratsoksaanin sydäntä suojaavasta vaikutuksesta. Tällä hetkellä käytettyjen sydänmerkkiaineiden ja deksratsoksaanin pitkäaikaisten sydäntä suojaavien vaikutusten välistä korrelaatiota ei kuitenkaan ole vahvistettu, koska tietoja ei ole saatavilla tarvittavan seurannan pituuden vuoksi. Sen vuoksi ei ole pitkäaikaista tehoa koskevia vankkoja tietoja, jotka osoittaisivat, että deksratsoksaanin käyttö ehkäisee antrasykliinien kroonisia tai pitkäaikaisia sydäntoksisia vaikutuksia pediatriisilla potilailla.

Tiedot uusien primaarikasvainten ilmaantumisesta lapsilla jopa 12 vuoden kuluttua hoidosta deksratsoksaanille altistumisen jälkeen ovat vakuuttavia. Arvioidut tiedot eivät kuitenkaan riitä antamaan vahvistusta uusien primaarikasvaimien (varsinkin kiinteitä uusia primaarikasvaimia) koskevan riskin ilmaantumiselle pitkällä aikavälillä. Tämän riskin arviointiin vaikuttavat osaltaan myös samanaikaiset kemoterapiahoitot, potilaiden pieni määrä ja uusia primaarikasvaimia koskevien tapahtumien harvinaisuus. Tutkimuksissa ei välttämättä ole ollut riittävästi potilaita, jotta uusien primaarikasvainten lisääntyminen olisi voitu vahvista tilastollisesti. Uusien primaarikasvainten syyhyen vaikuttavien tekijöiden selvittäminen on hankalaa, ja uusien primaarikasvainten pitkäaikaista kokonaisriskiä ei tällä hetkellä tiedetä.

Lääkevalmistekomitea totesi, että myyntiluvan haltija ottaa meneillään olevan havainnoivan tutkimuksen (Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment, NCT01790152) riskinhallintasuunnitelmassaan tarvittaessa huomioon.

Lääkevalmistekomitealle ilmoitettiin, että myyntiluvan haltija tekee prospektiivisen turvallisuustutkimuksen lapsilla ja kerää olemassa olevista syöpäsairausrekistereistä tietoa deksratsoksaanin käytöstä pediatriisilla potilailla, haittatapahtumien esiintymisestä (esimerkiksi uudet primaarikasvaimet, myelosuppressio ja infektiot) sekä pitkäaikaisista (>12 vuotta) sydämeen kohdistuvista vaikutuksista (mukaan luettuina sydämen vajaatoiminta ja vasemman kammion vajaatoiminta).

Tiedetään, että deksratsoksaani voi suurentaa myelosuppression ja infektioiden riskiä, mutta riskit voidaan minimoida asianmukaisilla toimilla, joita tällä hetkellä käytetään pediatrien potilaiden vakiohoitoprotokollissa. Lisäksi on näyttöä siitä, ettei mahdollinen deksratsoksaanin

myelosuppressiivinen vaikutus viivästyä kemoterapiahoitoa. Lisäksi lyhyellä (enintään viisi vuotta hoidon jälkeen) ja keskipitkällä (enintään 12 vuotta hoidon jälkeen) aikavälillä deksratsoksaanin käyttö ei vaarantanut antrasykliiniin kasvainten kasvua estävää vaikutusta.

Näillä perusteilla ja kun otetaan huomioon

- vaikean kardiomyopatian pitkällä aikavälillä ilmaantumisen suuri riski käytettäessä suuria kumulatiivisia antrasykliiniannoksia lapsilla ja nuorilla
- suuriannoksisen antrasykliinihoidon lääketieteellinen tarve esimerkiksi sarkoomien tai akuutin myeloosien leukemian uusiutumisen hoidossa lapsilla ja nuorilla
- päivitetty turvallisuustiedot vahvistavat uusien primaarikasvainten, etenkin akuutin myeloosien leukemian ja myelodysplastisten oireyhtymien, ilmaantumisen

lääkevalmistekomitea katsoo, että esitetyt tiedot tukevat Cardioxanen vasta-aiheisuuden poistamista siltä lapsipotilaiden alaryhmältä, joka saa suuria kumulatiivisia antrasykliiniannoksia (yli 300 mg/m<sup>2</sup> doksorubisiinia tai vastaavaa).

### **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon, että

- komitea toteutti asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan mukaisen menettelyn
- komitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot suhteessa esitettyihin vastalauseisiin, jotka liittyivät Cardioxanen vasta-aiheisuuden poistamiseen lapsilta ja nuorilta, jotka saavat suuria kumulatiivisia antrasykliiniannoksia
- komitea pani merkille vakuuttavat turvallisuustiedot, jotka koskivat uusien primaarikasvainten, etenkin akuutin myeloosien leukemian ja myelodysplastisen oireyhtymän, ilmaantumista 0–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, vaikean kardiomyopatian pitkällä aikavälillä ilmaantumisen riskiä käytettäessä suuria kumulatiivisia antrasykliiniannoksia lapsilla ja nuorilla sekä suuriannoksisen antrasykliinihoidon lääketieteellistä tarvetta esimerkiksi lasten ja nuorten sarkoomien tai uusiutuvan akuutin myeloosien leukemian hoidossa.
- edellä esitetyn perusteella komitea katsoi olevan perusteltua rajoittaa Cardioxanen vasta-aiheisuus 0–18-vuotiaisiin lapsiin, joita hoidetaan pienillä kumulatiivisilla antrasykliiniannoksilla (alle 300 mg/m<sup>2</sup> doksorubisiinia tai vastaavaa)
- komitea katsoi myös, että valmistetietoihin on tehtävä muutoksia ja on ryhdyttävä rutiiniluonteisiin lääketurvatoimiin keräämällä tietoa tämän lääkevalmisteen käytön turvallisuudesta ja tehosta lapsilla seurantakyselylomakkeiden avulla.

Näin ollen komitea suosittelee, että lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainittujen lääkevalmisteen myyntiluvan ehtoihin tehdään muutoksia, kunhan valmistetietoihin tehdään lääkevalmistekomitean lausunnon liitteen III mukaiset muutokset. Myös riskinhallintasuunnitelmaan on tehtävä edellä kuvatut muutokset.