

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

U okviru postupka međusobnog priznavanja dostavljen je zahtjev za grupiranje izmjena uvjeta odobrenja tipa II. za Cardioxane 500 mg prašak za otopinu za infuziju. Primarne promjene zatražene u izmjene bile su:

- proširenje indikacije „odrasli bolesnici s uznapredovalim i/ili metastatskim rakom dojke“ u „bolesnici s rakom“
- uklanjanje kontraindikacije u djece i adolescenata.

Referentna članica država je Francuska.

Države sudionice u postupku su: Češka Republika, Njemačka, Španjolska, Italija, Nizozemska, Poljska i Ujedinjena Kraljevina.

Postupak međusobnog priznavanja lijeka FR/H/0283/001/II/27G započeo je 28. studenoga 2015.

Referentna država članica smatrala je da podatci koje je iznio nositelj odobrenja nisu bili dovoljno potkrepljujući za proširenje indikacije u odraslih; stoga je prva tražena izmjena koja se odnosi na proširenje indikacije na „bolesnici s rakom“ bila odbijena.

Nadalje, s obzirom na iznesene podatke, referentna država članica nije smatrala prihvatljivim potpuno brisanje kontraindikacije u djece, kao što je tražio nositelj odobrenja. Međutim, smatrala je prihvatljivim da se kontraindikacija u djece ublaži i predložila ograničenje kontraindikacije na djecu koja primaju niske kumulativne doze antraciklina (manje od 300 mg/m² doksorubicina ili ekvivalentnog lijeka).

Ujedinjena Kraljevina nije se složila s procjenom referentne države članice prema kojoj treba ukloniti kontraindikaciju za određenu podskupinu pedijatrijske populacije. S obzirom na potencijalnu ozbiljnu opasnost po javno zdravlje na koju je ukazala Ujedinjena Kraljevina, Francuska je 4. studenoga 2016. postupak uputila Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) prema članku 13. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 1234/2008. CMDh-ov postupak od 60 dana započeo je 2. prosinca 2016.

Dan 60. CMDh-ova postupka bio je 30. siječnja 2017., a kako nije bilo moguće postići dogovor, postupak i prigovore Ujedinjene Kraljevine oko uklanjanja kontraindikacije za podskupinu pedijatrijske populacije liječene antraciklinom referentna država članica uputila je CHMP-u 31. siječnja 2017.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Oštećenje srca povezano s antraciklinom može biti akutno i manifestirati se kao akutno zatajenje srca, smanjenje frakcije skraćenja ili promjene zadebljanja stijenke klijetke. To se obično događa tijekom liječenja ili unutar nekoliko godina poslije liječenja. Odgođeni učinci očituju se kao kongestivno srčano zatajenje koje se može pojaviti i do 20 godina poslije liječenja. Iako ispitivanja ukazuju na to da nema sigurne doze antraciklina, poznato je da se rizik pojave kardiotoksičnosti izazvane antraciklinom povećava s višim kumulativnim dozama; iz smjernica proizlazi da pri dozi iznad 250 mg/m² postoji rizik srčane insuficijencije dovoljan za davanje preporuka o cjeloživotnom nadzoru¹. Visoke kumulativne doze antraciklina rijetko se primjenjuju u pedijatrijskoj populaciji, međutim one su potrebne za liječenje nekih patoloških stanja kao što su sarkomi i relapsi akutne mijeloične leukemije. Posljedično tome, pedijatrijski bolesnici koji se njime liječe izloženi su visokom riziku akutne kardiotoksičnosti

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), svibanj 2015., str. e123-e136

izazvane antraciklinom zbog primjene visokih doza kemoterapije; stoga je tom vrlo malom broju bolesnika potrebno liječenje kardioprotektivnim agensom.

Podatci procijenjeni tijekom arbitražnog postupka prema članku 31., koji je proveden 2011. godine, odnosili su se na karcinogeni potencijal deksrazoksana zbog njegove citotoksične aktivnosti te pojavu drugih zloćudnih novotvorina u pedijatrijskoj populaciji; takvi podaci opravdali su uvođenje kontraindikacije za lijek u djece u dobi između 0 i 18 godina.

Ocjena podataka dostavljenih kao dio tog postupka omogućila je bolju karakterizaciju rizika kratkoročnih učinaka na druge primarne zloćudne bolesti (SPM), mijelosupresiju i infekcije nakon liječenja deksrazoksanom u djece podvrgnute kemoterapiji režimima temeljenima na antraciklinu. Međutim, i dalje ima nesigurnosti s obzirom na dugoročne učinke deksrazoksana u djece. Djelotvornost deksrazoksana kao kardioprotektivnog lijeka nije dokazana u djece za kumulativne doze antraciklina niže od 300 mg/m². Razlog je ili mala stopa kliničkih događaja povezanih sa srcem u bolesnika uključenih u randomizirana klinička ispitivanja (RCT) ili mali broj bolesnika liječenih nižim kumulativnim dozama antraciklina i relativno kratko trajanje praćenja tih bolesnika. Uz više kumulativne doze antraciklina, ispitivanja (uključujući nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja i nerandomizirana ispitivanja) pokazala su da bi deksrazoksans mogao poboljšati surogatne srčane biljege te stoga smanjiti supkliničku akutnu kardiotoksičnost. Iako srčani biljezi upotrijebljeni u izvornim ispitivanjima možda nisu imali istu snagu dokaza kao ovi sadašnji, oni su ipak neka potvrda akutnog kardioprotektivnog učinka deksrazoksana. Međutim, trenutačno nema utvrđenih korelacija između upotrijebljenih srčanih biljega i dugoročnih kardioprotektivnih učinaka deksrazoksana jer zbog potrebnog dugog praćenja nema dostupnih podataka. Prema tome, ne postoje pouzdani dugoročni podatci koji dokazuju da primjena deksrazoksana sprječava kronične ili dugoročne kardiotoksične učinke antraciklina u pedijatrijske populacije.

Podatci su uvjerljivi s obzirom na pojavu SPM-ova do 12 godina poslije liječenja u djece koja su bila izložena deksrazoksanu. Međutim, procijenjeni podatci još uvijek ne daju dovoljnu sigurnost s obzirom na dugoročni rizik za pojavu SPM-a, osobito solidnih tumora. Procjenu ovog rizika otežavaju istodobna kemoterapijska liječenja, mali broj bolesnika i sveukupno rijetka pojava SPM-a. Ispitivanja možda nisu imala dovoljnu snagu da se opazi statistički potvrđeno povećanje broja SPM-ova. Bilo bi teško razotkriti čimbenike koji otežavaju određivanje uzroka SPM-a te sveukupni dugoročni rizik za pojavu SPM-a zasad ostaje nepoznat.

CHMP je napomenuo da će nositelj odobrenja za stavljanje u promet u svom planu upravljanja rizikom (RMP) na odgovarajući način prikazati opservacijsko ispitivanje koje je u tijeku (Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment, NCT01790152).

CHMP je obaviješten da će nositelj odobrenja za stavljanje u promet provesti prospektivno sigurnosno ispitivanje u djece na temelju postojećeg registra oboljelih od raka kako bi prikupio podatke o primjeni deksrazoksana u pedijatrijske populacije, incidencije štetnih događaja (npr. sekundarnih malignih bolesti, mijelosupresije i infekcija) te dugoročnih (>12 godina) učinaka na srce (uključujući zatajenje srca, zatajenje lijeve klijetke).

Prihvaćeno je da deksrazoksans može povećati rizik od mijelosupresije i infekcija, međutim ti se rizici mogu smanjiti odgovarajućim mjerama koje su sada uvedene u standardne protokole liječenja pedijatrijskih bolesnika. Osim toga, postoji dokaz da nema odgode u kemoterapijskom liječenju zbog potencijalnog mijelosupresivnog učinka deksrazoksana. Nadalje, u kratkoročnom (do 5 godina poslije liječenja) ili srednjoročnom razdoblju (do 12 godina poslije liječenja) primjena deksrazoksana nije ugrozila protutumorsku djelotvornost antraciklina.

U tom kontekstu te uzevši u obzir

- visok rizik dugoročne pojave teške kardiomiopatije kada se visoka kumulativna doza antraciklina primjenjuje u djece i adolescenata
- medicinsku potrebu za primjenom režima visokih doza antraciklina u patološkim stanjima kao što je sarkom ili relaps AML-a u djece i adolescenata
- ažurirane podatke o sigurnosti koji su uvjerljivi s obzirom na pojavu SPM-ova, osobito AML-a i MDS-a

CHMP smatra da prikazani podatci govore u prilog uklanjanju kontraindikacije za lijek Cardioxane u podskupini pedijatrijske populacije koja prima visoke kumulativne doze antraciklina (iznad 300mg/m² doksorubicina ili ekvivalentnog lijeka).

Razlozi za mišljenje CHMP-a

S obzirom na sljedeće:

- Odbor je razmotrio arbitražni postupak prema članku 13. Uredbe (EZ) br. 1234/2008.
- Odbor je razmotrio podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet u vezi s prigovorima u pogledu uklanjanja kontraindikacije za Cardioxane u djece i adolescenata koji primaju visoke kumulativne doze antraciklina.
- Odbor je primio na znanje uvjerljive sigurnosne podatke o pojavi sekundarnih primarnih zloćudnih bolesti, osobito akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma, u djece i adolescenata u dobi između 0 i 18 godina, visokom riziku dugoročne pojave teške kardiomiopatije kada se visoke kumulativne doze antraciklina primjenjuju u djece i adolescenata te medicinsku potrebu za primjenom režima s visokim dozama antraciklina u slučajevima patoloških stanja kao što je sarkom ili relapsi akutne mijeloične leukemije u djece i adolescenata.
- Odbor je zaključio da je, s obzirom na prethodno navedeno, opravdano ograničiti kontraindikaciju za Cardioxane u djece u dobi između 0 i 18 godina koja primaju niske kumulativne doze antraciklina (manje od 300 mg/m² doksorubicina ili ekvivalentnog lijeka).
- Odbor smatra da su potrebne izmjene upute o lijeku, a također i uvođenje rutinskih aktivnosti u području farmakovigilancije u obliku specifičnih upitnika za praćenje kako bi se prikupili podatci o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u djece.

Posljedično tomu, Odbor preporučuje odobrenje izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz Priloga I. mišljenja CHMP-a, pod uvjetom da se informacije o lijeku izmijene kao što je navedeno u Prilogu III. mišljenja CHMP-a te da se plan upravljanja rizikom izmijeni kako je prethodno opisano.