

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

È stata presentata una domanda di raggruppamento di variazioni di tipo II nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento per Cardioxane 500 mg polvere per soluzione per infusione. Le modifiche primarie richieste nella variazione erano:

- ampliamento dell'indicazione da "pazienti adulti affetti da tumore della mammella avanzato e/o metastatico" a "pazienti oncologici"
- eliminazione della controindicazione nei bambini e negli adolescenti

Lo Stato membro di riferimento è: FR

Gli Stati membri interessati sono: CZ, DE, ES, IT, NL, PL e UK.

La procedura di mutuo riconoscimento FR/H/0283/001/II/27G è iniziata il 28/11/2015.

Lo Stato membro di riferimento ha ritenuto che nessuno dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio supportasse in maniera sufficiente l'ampliamento dell'indicazione negli adulti; pertanto, la prima modifica richiesta riguardante l'ampliamento dell'indicazione a "pazienti oncologici" è stata rifiutata.

Inoltre, alla luce dei dati presentati, lo Stato membro di riferimento ha ritenuto non accettabile eliminare completamente la controindicazione nei bambini, come richiesto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, lo Stato membro di riferimento ha ritenuto accettabile mitigare la controindicazione nei bambini e ha proposto di limitarla a bambini che ricevono basse dosi cumulative di antraciclina (inferiori a 300 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o equivalente).

Il Regno Unito non era d'accordo con la valutazione dello Stato membro di riferimento in merito all'eliminazione della controindicazione per un determinato sottoinsieme della popolazione pediatrica. In considerazione del potenziale rischio grave per la salute pubblica sollevato dal Regno Unito, la procedura è stata deferita al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1234/2008 dalla Francia in data 04/11/2016. La procedura di 60 giorni del CMDh è stata avviata il 02/12/2016.

Il 60° giorno della procedura del CMDh era il 30/01/2017 e, poiché non è stato possibile raggiungere un accordo, la procedura e le obiezioni sollevate dal Regno Unito in merito alla revoca della controindicazione per un sottoinsieme di popolazione pediatrica trattato con antraciclina sono state deferite al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dallo Stato membro di riferimento il 31/01/2017.

## Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

I danni cardiaci correlati all'antraciclina possono essere acuti, con manifestazioni quali insufficienza cardiaca acuta, riduzione della frazione di accorciamento o modifiche dello spessore della parete ventricolare. Tali danni si verificano solitamente durante il trattamento oppure entro i primi anni successivi al trattamento. Gli effetti ritardati si manifestano abitualmente sotto forma di insufficienza cardiaca congestizia, la quale può verificarsi fino a 20 anni dopo il trattamento. Sebbene gli studi suggeriscano che non esista una dose sicura di antraciclina, è noto che il rischio di cardiotoxicità indotta da antraciclina aumenta con dosaggi cumulativi superiori; le linee guida suggeriscono che oltre i 250 mg/m<sup>2</sup> esista un rischio cardiaco sufficiente a fornire raccomandazioni per una vigilanza

permanente<sup>1</sup>. Nella popolazione pediatrica dosi cumulative elevate di antraciclina sono raramente utilizzate; tuttavia, sono necessarie per il trattamento di alcune patologie quali i sarcomi e la leucemia mieloide acuta recidivante. I pazienti pediatrici interessati e dunque trattati presentano un alto rischio di cardiotossicità acuta da antraciclina, come conseguenza delle dosi elevate di chemioterapia ricevute; pertanto, per questo esiguo numero di pazienti è necessario un trattamento con un agente cardioprotettivo.

I dati valutati durante la procedura di deferimento di cui all'articolo 31 nel 2011 riguardavano il potenziale cancerogeno di dexrazoxano a causa della sua attività citotossica e l'insorgenza di seconde neoplasie maligne nella popolazione pediatrica; tali dati hanno giustificato l'introduzione di una controindicazione del prodotto nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni.

La valutazione dei dati presentati come parte di tale procedura ha consentito di definire meglio il rischio degli effetti a breve termine su secondo tumore primario, mielosoppressione e infezioni, a seguito del trattamento con DRZ in bambini sottoposti a chemioterapia con regimi a base di antraciclina. Tuttavia, rimangono ancora delle incertezze riguardanti gli effetti a lungo termine di DRZ nei bambini. L'efficacia di DRZ come cardioprotettore non è stata dimostrata nei bambini per dosi cumulative di antraciclina inferiori a 300 mg/m<sup>2</sup>. Ciò è dovuto o a un tasso ridotto di eventi clinici cardiaci nei pazienti inclusi negli studi controllati randomizzati o al numero ridotto di pazienti trattati con basse dosi cumulative di antracicline e alla durata relativamente breve del follow-up di tali pazienti. Con dosi cumulative più elevate di antracicline, gli studi (inclusi diversi studi controllati randomizzati e studi non randomizzati) hanno mostrato che DRZ può aumentare i marcatori cardiaci surrogate e pertanto ridurre la cardiotossicità acuta subclinica. Sebbene i marcatori cardiaci utilizzati negli studi originali possano non essere altrettanto validi di quelli utilizzati attualmente, essi forniscono comunque prova dell'effetto cardioprotettivo acuto di DRZ. Tuttavia, attualmente non è stata stabilita una correlazione tra i marcatori cardiaci utilizzati e gli effetti cardioprotettivi a lungo termine di DRZ, poiché non sono disponibili dati a causa della lunga durata richiesta del follow-up. Non esistono, dunque, dati affidabili in merito all'efficacia a lungo termine che dimostrino che l'uso di DRZ previene gli effetti cardiotossici cronici o a lungo termine delle antracicline nella popolazione pediatrica.

I dati sono rassicuranti per quanto attiene all'insorgenza di secondi tumori primari nei bambini dopo l'esposizione a DRZ, fino a 12 anni dopo il trattamento. Tuttavia, i dati sottoposti a valutazione sono ancora insufficienti a fornire rassicurazioni per quanto riguarda l'insorgenza del rischio a lungo termine di un secondo tumore primario, in particolare di secondi tumori primari solidi. La valutazione di tale rischio è confusa dai trattamenti chemioterapeutici concomitanti, dal numero ridotto di pazienti e dalla complessiva rarità di eventi riguardanti un secondo tumore primario. Gli studi non sono forse stati sufficientemente potenziati per osservare un aumento statisticamente confermato di un secondo tumore primario. Svelare gli elementi che creano confusione nel determinare la causa di un secondo tumore primario è difficile e complessivamente il rischio a lungo termine di un secondo tumore primario resta al momento sconosciuto.

Il CHMP ha notato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio terrà conto dello studio osservazionale in corso (Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment, NCT01790152) nel proprio piano di gestione del rischio come appropriato.

Il comitato per i medicinali per uso umano è stato informato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico sulla sicurezza nei bambini utilizzando i

---

<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, p. e123-e136

registri sulla patologia tumorale esistenti per raccogliere dati sull'uso di dexrazoxano nella popolazione pediatrica, sull'incidenza di eventi avversi (ad es. tumori maligni secondari, mielosoppressione e infezioni) e sugli effetti cardiaci a lungo termine (>12 anni) (tra cui insufficienza cardiaca e insufficienza ventricolare sinistra).

È riconosciuto che DRZ può aumentare il rischio di mielosoppressione e infezioni; tuttavia, tali rischi possono essere ridotti al minimo mediante adeguate misure attualmente in atto nei protocolli standard di trattamento in pediatria. Vi sono altresì prove che non esiste ritardo nel trattamento chemioterapico come risultato di un potenziale effetto mielosoppressore di DRZ. Inoltre, l'efficacia antitumorale dell'antraciclina nel breve (fino a 5 anni successivi al trattamento) e medio (fino a 12 anni successivi al trattamento) termine non era compromessa dall'uso di DRZ.

In tale contesto e considerando

- il rischio elevato di insorgenza a lungo termine di cardiomiopatia grave con l'utilizzo di una dose cumulativa elevata di antraciclina nei bambini e negli adolescenti
- l'esigenza clinica di un dosaggio elevato di antraciclina per patologie come il sarcoma o le recidive di leucemia mieloide acuta nei bambini e negli adolescenti
- dati sulla sicurezza aggiornati che forniscono rassicurazioni per quanto riguarda l'insorgenza di secondi tumori primari, in particolare la leucemia mieloide acuta e la sindrome mielodisplastica,

il CHMP ritiene che i dati presentati siano di supporto all'eliminazione della controindicazione di Cardioxane per il sottoinsieme di popolazione pediatrica che riceve dosi cumulative elevate di antraciclina (oltre 300 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o equivalente).

### **Motivi del parere del CHMP**

Considerato che:

- Il comitato ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 13 del regolamento (CE) n. 1234/2008.
- Il comitato ha preso in considerazione i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alle obiezioni sollevate sulla revoca della controindicazione per Cardioxane nei bambini e negli adolescenti che ricevono dosi cumulative elevate di antraciclina.
- Il comitato ha preso nota dei dati rassicuranti sulla sicurezza riguardo all'incidenza di secondi tumori primari, in particolare la leucemia mielogenoide acuta e la sindrome mielodisplastica, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni, il rischio elevato di insorgenza a lungo termine di cardiomiopatia grave quando si usa una dose cumulativa elevata di antraciclina nei bambini e negli adolescenti e l'esigenza clinica di un dosaggio elevato di antraciclina per patologie quali il sarcoma o le recidive di leucemia mielogenoide acuta nei bambini e negli adolescenti.
- Il comitato è giunto alla conclusione che, in considerazione di quanto sopra, è giustificato limitare la controindicazione per Cardioxane ai bambini di età compresa tra 0 e 18 anni che ricevono basse dosi cumulative di antraciclina (inferiori a 300 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o equivalente)
- Il comitato è del parere che siano necessarie modifiche alle informazioni sul medicinale, così come l'introduzione di attività di farmacovigilanza di routine sotto forma di questionari specifici di follow-up, al fine di raccogliere dati sull'efficacia e la sicurezza quando si utilizza il medicinale nei bambini.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la concessione della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP soggetti alle

modifiche delle informazioni sul medicinale così come definite nell'allegato III del parere del CHMP e alle modifiche al piano di gestione del rischio come descritto in precedenza.