

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Po postopku z medsebojnim priznavanjem je bila predložena vloga za skupino sprememb tipa II za zdravilo Cardioxane 500 mg prašek za raztopino za infundiranje. Glavni predloženi spremembi sta bili:

- razširitev indikacije z „odrasli bolniki z napredovalim in/ali metastatskim rakom dojk“ na „bolniki z rakom“;
- odstranitev kontraindikacije pri otrocih in mladostnikih.

Referenčna država članica je: FR

Zadevne države članice so: CZ, DE, ES, IT, NL, PL in UK.

Postopek z medsebojnim priznavanjem FR/H/0283/001/II/27G se je začel 28. novembra 2015.

Referenčna država članica je presodila, da nobeden od podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, v zadostni meri ne podpira razširitve indikacije pri odraslih, zato je bila prva zahtevana sprememba glede razširitve indikacije na „bolnike z rakom“ zavrnjena.

Referenčna država članica je na podlagi predloženih podatkov tudi menila, da ni sprejemljivo v celoti odpraviti kontraindikacije pri otrocih, kot je zaprosil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Vendar pa je presodila, da je sprejemljivo kontraindikacijo pri otrocih omiliti, in je predlagala, da se omeji na otroke, ki prejemajo majhne kumulativne odmerke antraciklina (manj kot 300 mg/m² doksorubicina ali enakovrednega zdravila).

Združeno kraljestvo se ni strinjalo z oceno referenčne države članice v zvezi z odpravo kontraindikacije za določeno podskupino pediatrične populacije. Glede na morebitno resno tveganje za javno zdravje, na katero je opozorilo Združeno kraljestvo, je Francija postopek 4. novembra 2016 v skladu s členom 13(1) Uredbe (ES) št. 1234/2008 predložila Skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). 60-dnevni rok za izvedbo postopka skupine CMDh je začel teči 2. decembra 2016.

60. dan postopka skupine CMDh je bil 30. januarja 2017 in ker ni bilo mogoče doseči dogovora, je referenčna država članica postopek in ugovore Združenega kraljestva glede odprave kontraindikacije za podskupino pediatrične populacije, zdravljene z antraciklinom, 31. januarja 2017 predložila odboru CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Z antraciklinom povezane poškodbe srca so lahko akutne in se kažejo kot akutna odpoved srca, zmanjšanje deleža skrčenja ali spremembe zadebelitve stene prekata. Do tega običajno pride med zdravljenjem ali v nekaj letih po zdravljenju. Zapoznili učinki se običajno pokažejo kot kongestivna srčna odpoved, ki se lahko pojavi do 20 let po zdravljenju. Čeprav študije kažejo, da varen odmerek antraciklina ne obstaja, je znano, da se tveganje za z antraciklinom povzročeno kardiotoksičnost povečuje s povečevanjem kumulativnega odmerka. Smernice navajajo, da pri odmerku, ki presega 250 mg/m², obstaja zadostno tveganje za srce, da se priporoča dosmrtni nadzor¹. Veliki kumulativni odmerki antraciklina se pri pediatrični populaciji le redko uporabljajo, a kljub temu so potrebni pri zdravljenju določenih patologij, kot so sarkomi in ponovljena akutna mieloična levkemija. Pri nadaljnje zdravljenih obolelih pediatričnih bolnikih obstaja visoko tveganje za akutno kardiotoksičnost antraciklina kot posledica velikih odmerkov prejete kemoterapije, zato je pri tem zelo majhnem številu bolnikov potrebno zdravljenje z zdravilom za zaščito srca.

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 podatkih, ocenjenih med napotitvenim postopkom v skladu s členom 31 leta 2011, so preučevali kancerogeni potencial deksrazoksana zaradi njegove citotoksične aktivnosti in pojav novih malignih neoplazem v pediatrični populaciji. Ti podatki so upravičili uvedbo kontraindikacije za zdravilo pri otrocih, starih od 0 do 18 let.

Ovrednotenje podatkov, predloženih v okviru tega postopka, je omogočilo boljšo opredelitev tveganja za kratkoročne učinke na pojav nove primarne malignosti, mielosupresije in okužb po zdravljenju z deksrazoksanom pri otrocih, ki se zdravijo s kemoterapijo po shemi z antraciklini. Obstaja pa še nekaj nejasnosti glede dolgoročnih učinkov deksrazoksana pri otrocih. Pri otrocih učinkovitost deksrazoksana kot zdravila za zaščito srca pri kumulativnih odmerkih antraciklina pod 300 mg/m² ni bila dokazana. To je posledica bodisi nizke pojavnosti kliničnih srčnih dogodkov pri bolnikih, vključenih v randomizirana nadzorovana preskušanja, bodisi majhnega števila bolnikov, zdravljenih z majhnimi kumulativnimi odmerki antraciklinov, in sorazmerno kratkotrajnega spremljanja teh bolnikov. Pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov so študije (vključno z več randomiziranimi nadzorovanimi preskušnji in nerandomiziranimi študijami) pokazale, da deksrazoksana lahko izboljša nadomestne srčne označevalce in tako zmanjša subklinično akutno kardiotoksičnost. Čeprav srčni označevalci, ki so jih uporabljali v izvirnih študijah, morda niso tako robustni kot tisti, ki se uporabljajo sedaj, do neke mere dokazujejo akutni zaščitni učinek deksrazoksana na srce. Vendar pa trenutno ni ugotovljene povezave med uporabljenimi srčnimi označevalci in dolgoročnim zaščitnim učinkom deksrazoksana na srce, saj podatki zaradi potrebne dolžine spremljanja še niso na voljo. Zato torej ni robustnih podatkov o dolgoročni učinkovitosti, ki bi dokazovali, da uporaba deksrazoksana preprečuje kronične ali dolgoročne kardiotoksične učinke antraciklinov pri pediatrični populaciji.

Podatki v zvezi s pojavom novih primarnih malignosti pri otrocih po izpostavitvi deksrazoksanu do 12 let po zdravljenju so spodbudni. Vendar ocenjeni podatki še vedno ne zadoščajo za zagotovilo glede pojavnosti dolgoročnega tveganja za nove primarne malignosti, zlasti nove primarne malignosti čvrstih organov. Na oceno tega tveganja vplivajo sočasno zdravljenje s kemoterapijo, majhno število bolnikov in splošna redkost novih primarnih malignosti. Študije morda nimajo zadostne moči za opazovanje statistično potrjenega povečanja pojavnosti novih primarnih malignosti. Izločitev vplivov pri ugotavljanju vzroka novih primarnih malignosti bi bilo težavno in trenutno splošno dolgoročno tveganje za nove primarne malignosti ostaja neznano.

Odbor CHMP je poudaril, da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom potekajočo opazovalno študijo (učinki deksrazoksanijevega klorida na biološke označevalce, povezane s kardiomiopatijo in odpovedjo srca, po zdravljenju raka, NCT01790152) vključil v svoj načrt za obvladovanje tveganj, kot bo primerno.

Odbor CHMP je bil obvešččen, da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravil prospektivno študijo varnosti pri otrocih z obstoječimi registri rakavih bolezni in zbral podatke o uporabi deksrazoksana pri pediatrični populaciji, pojavnosti neželenih učinkov (npr. sekundarnih malignosti, mielosupresije in okužb) in dolgoročnih (> 12 let) učinkih na srce (vključno z odpovedjo srca in odpovedjo levega prekata).

Priznava se, da deksrazoksana lahko poveča tveganje za mielosupresijo in okužbe, vendar je ta tveganja mogoče zmanjšati z ustreznimi ukrepi, ki so trenutno uveljavljeni v okviru standardnih protokolov pediatričnega zdravljenja. Obstajajo tudi dokazi, da zaradi morebitnega mielosupresivnega učinka deksrazoksana ni zakasnitve kemoterapije. Poleg tega protitumorska aktivnost antraciklina kratkoročno (do 5 let po zdravljenju) in srednjeročno (do 12 let po zdravljenju) zaradi uporabe deksrazoksana ni bila okrnjena.

V tem kontekstu in glede na:

- visoko tveganje za dolgoročni pojav resne kardiomiopatije ob uporabi velikih kumulativnih odmerkov antraciklina pri otrocih in mladostnikih;
- medicinsko potrebo po shemah z velikimi odmerki antraciklina pri patologijah, kot so sarkom in relapsi akutne mieloične levkemije, pri otrocih in mladostnikih;
- spodbudne posodobljene podatke o varnosti v zvezi s pojavom novih primarnih malignosti, zlasti akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma;

odbor CHMP meni, da predloženi podatki podpirajo odpravo kontraindikacije za zdravilo Cardioxane v podskupini pediatrične populacije, ki prejema velike kumulativne odmerke antraciklina (nad 300 mg/m² doksorubicina ali enakovrednega zdravila).

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 13 Uredbe (ES) št. 1234/2008;
- odbor je preučil podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede ugovorov v zvezi z odpravo kontraindikacije za zdravilo Cardioxane pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo velike kumulativne odmerke antraciklina;
- odbor je upošteval spodbudne podatke o varnosti glede pojava novih primarnih malignosti, zlasti akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma, pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, veliko tveganje za dolgoročni pojav resne kardiomiopatije ob uporabi velikih kumulativnih odmerkov antraciklina pri otrocih in mladostnikih ter zdravstveno potrebo po shemah z velikimi odmerki antraciklina pri patologijah, kot so sarkom in relapsi akutne mieloične levkemije pri otrocih in mladostnikih;
- odbor je glede na zgoraj navedeno zaključil, da je upravičeno omejiti kontraindikacijo za zdravilo Cardioxane pri otrocih, starih od 0 do 18 let, ki prejemajo majhne kumulativne odmerke antraciklina (manj kot 300 mg/m² doksorubicina ali enakovrednega zdravila);
- odbor je menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu in uvedba rutinskih farmakovigilancijskih dejavnosti v obliki posebnih vprašalnikov za nadaljnje spremljanje, namenjenih zbiranju podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila pri otrocih.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, navedena v Prilogi I mnenja odbora CHMP, v skladu s spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III mnenja odbora CHMP, in zgoraj opisanimi spremembami načrta za obvladovanje tveganj.