

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

En typ II-gruppering av ändringsansökan lämnades in i enlighet med förfarandet för ömsesidigt erkännande för Cardioxane 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning. De huvudsakliga ändringarna som begärdes i ändringsansökan var

- utökning av indikationen från "vuxna patienter med avancerad och/eller metastaserande bröstcancer" till "cancerpatienter",
- borttagning av kontraindikationen för barn och ungdomar.

Referensmedlemsstaten är FR.

De berörda medlemsstaterna är CZ, DE, ES, IT, NL, PL och UK.

Förfarandet för ömsesidigt erkännande FR/H/0283/001/II/27G inleddes 2015-11-28.

Referensmedlemsstaten fann att inga av de data som lagts fram av innehavaren av godkännande för försäljning gav tillräckligt stöd för att utöka indikationen hos vuxna, varför den först begärda ändringen att utöka indikationen till "cancerpatienter" avslogs.

Med tanke på de framlagda uppgifterna fann referensmedlemsstaten att det heller inte var acceptabelt att helt avlägsna kontraindikationen för barn, vilket innehavaren av godkännande för försäljning begärde. Referensmedlemsstaten fann dock att kontraindikationen kunde lindras för barn och föreslog att den inskränks till barn som får låga kumulativa doser av antracyclin (under 300 mg/m² av doxorubicin eller motsvarande).

Förenade kungariket delade inte referensmedlemsstatens bedömning vad gäller borttagningen av kontraindikationen för en viss undergrupp av den pediatrika populationen. Mot bakgrund av den potentiellt allvarliga folkhälsorisk som tagits upp av Förenade kungariket hänvisade Frankrike förfarandet till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) 2016-11-04, i enlighet med artikel 13.1 i förordning (EG) nr 1234/2008. CMD(h):s 60 dagar långa förfarande inleddes 2016-12-02.

Dag 60 av CMD(h):s förfarande var 2017-01-30 och eftersom konsensus inte kunde uppnås, hänvisade referensmedlemsstaten förfarandet och Förenade kungarikets invändningar till upphävandet av kontraindikationen för en undergrupp av antracyclin-behandlad pediatrik population till CHMP 2017-01-31.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Antracyclin-relaterad hjärtskada kan vara akut och uppträda som akut hjärtinsufficiens, reducerad förkortningsfraktion eller förändringar i kammarväggens förtjockning. Detta uppstår vanligtvis under behandlingen eller inom de första åren efter behandling. Fördröjda effekter uppträder vanligtvis som kronisk hjärtinsufficiens, och kan uppträda upp till 20 år efter behandlingen. Även om studier antyder att det inte finns någon säker dos av antracyclin, är det känt att risken för antracyclin-inducerad kardiotoxicitet ökar med högre kumulativ dosering: av riktlinjerna framgår att det vid över 250 mg/m² finns tillräcklig kardiell risk för att förordna livslång övervakning¹. Höga kumulativa doser av antracyclin används sällan i den pediatrika populationen, men begärs vid behandlingen av vissa patologier såsom sarkom och återfall av akut myeloisk leukemi. De drabbade pediatrika patienterna som behandlas för detta löper hög risk för akut antracyclin-kardiotoxicitet till följd av de höga kemoterapidoserna, vilket medför att detta lilla antal patienter måste få en behandling med ett hjärtskyddande medel.

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), mars 2015, s. e123-e136

De data som bedömdes 2011 under hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 vad gäller dexrazoxanes karcinogena potential till följd av dess cytotoxiska aktivitet och när sekundära maligna neoplasier uppträdde i den pediatrika populationen motiverade att en kontraindikation införs till produkten för barn i åldern 0–18 år.

Utvärderingen av de inlämnade uppgifterna under detta förfarande har gjort det möjligt att bättre karakterisera risken av de kortvariga effekterna på sekundära primära maligniteter (SPM), myelosuppression och infektioner efter behandling med DRZ till barn som får kemoterapi med antracyclin-baserade doseringsscheman. En viss osäkerhet kvarstår dock kring de långvariga effekterna av DRZ på barn. Effekten av DRZ som hjärtskyddande medel har inte påvisats hos barn för kumulativa doser av antracyclin under 300 mg/m². Detta är antingen en följd av ett lågt antal kliniska hjärtbiverkningar hos patienterna i de inkluderade randomiserade kontrollerade prövningarna (RCT) eller det låga antalet patienter som behandlas med lägre kumulativa doser av antracycliner och den relativt korta uppföljningstiden för dessa patienter. Vid högre kumulativa doser av antracycliner har studier (inräknat flera randomiserade kontrollerade prövningar och icke-randomiserade studier) visat att DRZ kan förbättra de kardiella surrogatmarkörerna och därför minska den subkliniska akuta kardiotoxiciteten. Även om de kardiella markörerna i de ursprungliga studierna kanske inte var så robusta som dagens markörer, ger de ändå vissa bevis för att DRZ har en akut hjärtskyddande effekt. För tillfället har dock inget samband fastställts mellan de använda hjärtmarkörerna och de långvariga hjärtskyddande effekterna av DRZ eftersom data saknas till följd av längden på den uppföljning som behövs. Det finns därför inga robusta långsiktiga effektdata som visar att användningen av DRZ förhindrar antracycliners kroniska eller långvariga kardiotoxiska effekter i den pediatrika populationen.

Uppgifterna är betryggande vad gäller uppkomsten av SPM hos barn efter exponering för DRZ, upp till 12 år efter behandlingen. Uppgifterna ansågs dock fortfarande otillräckliga för att ge garantier vad gäller den långvariga risken för SPM, och i synnerhet solida SPM. Bedömningen av denna risk störs av samtidiga kemoterapeutiska behandlingar, litet antal patienter och SPM-händelsernas allmänna sällsynthet. Studierna var kanske inte tillräckligt underbyggda för att kunna visa en statistiskt bekräftad ökning av SPM. Störande faktorer för orsaken till SPM skulle vara svåra att avslöja och totalt sett fortsätter den långvariga risken för SPM för tillfället att vara okänd.

CHMP noterade att innehavaren av godkännande för försäljning kommer att återge den pågående observationsstudien (Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment, NCT01790152.) på lämpligt sätt i sin riskhanteringsplan.

CHMP informerades om att innehavaren av godkännande för försäljning kommer att utföra en prospektiv säkerhetsstudie på barn med befintliga register över cancersjukdom för att samla in data om användningen av dexrazoxane i den pediatrika populationen, biverkningsincidensen (t.ex. sekundära maligniteter, myelosuppression och infektioner) samt långvariga (> 12 år) hjärteffekter (inräknat hjärtinsufficiens och vänsterkammarsvikt).

Det konstateras att DRZ kan öka risken för myelosuppression och infektioner, men dessa risker kan minimeras genom lämpliga åtgärder som idag tillämpas i standardprotokollen för pediatrik behandling. Dessutom finns det bevis för att kemoterapeutisk behandling inte fördröjs till följd av en potentiell myelosuppressiv effekt av DRZ. På kort (upp till 5 år efter behandling) till medellång (upp till 12 år efter behandling) sikt försvagades heller inte antracyclins antitumöreffekt av användningen av DRZ.

I detta sammanhang och med tanke på

- den höga risken för långsiktig uppkomst av svår kardiomyopati vid användning av en hög kumulativ dos av antracyklin till barn och ungdomar,
- det medicinska behovet av ett högt doseringsschema för antracyklin för patologi såsom sarkom eller återfall av AML hos barn och ungdomar,
- uppdaterade säkerhetsuppgifter som leder till garantier vad gäller uppkomsten av SPM, i synnerhet AML och MDS,

finner CHMP att de framlagda uppgifterna stödjer borttagandet av kontraindikationen för Cardioxane för undergruppen pediatrik population som får höga kumulativa doser av antracyklin (över 300 mg/m² doxorubicin eller motsvarande).

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 13 i förordning (EG) nr 1234/2008.
- Kommittén har beaktat de data som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in för invändningarna till upphävandet av kontraindikationen för Cardioxane till barn och ungdomar som får höga kumulativa doser av antracyklin.
- Kommittén har noterat de betryggande säkerhetsuppgifterna om uppkomsten av sekundära primära maligniteter, i synnerhet akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom hos barn och ungdomar i åldern 0–18 år, den höga risken för långsiktig uppkomst av svår kardiomyopati vid användning av en hög kumulativ dos av antracyklin till barn och ungdomar samt det medicinska behovet av ett högt doseringsschema av antracyklin för patologi såsom sarkom eller återfall av akut myeloisk leukemi hos barn och ungdomar.
- Med tanke på detta fann kommittén att det är motiverat att begränsa kontraindikationen för Cardioxane till barn i åldern 0–18 år som får låga kumulativa doser av antracyklin (under 300 mg/m² av doxorubicin eller motsvarande).
- Kommittén ansåg att ändringar måste införas i produktinformationen, samt att rutinmässiga åtgärder för säkerhetsövervakning måste införas i form av specifika uppföljande frågeformulär för att samla in säkerhets- och effektuppgifter om användningen av läkemedlet till barn.

Kommittén rekommenderar följaktligen beviljande av ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga 1 till CHMP:s yttrande, förutsatt att de ovan beskrivna ändringarna införs i produktinformationen såsom beskrivs i bilaga III till CHMP:s yttrande och att de ovan beskrivna ändringarna införs i riskhanteringsplanen.