

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Vastastikuse tunnustamise menetluse raames esitati esildis II tüübi muudatuste tegemiseks Cardioxane 500 mg infusioonilahuse pulbri teabes. Peamised taotletud muudatused olid järgmised:

- näidustuse laiendamine „kaugelearenenud ja/või metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud patsientidelt“ „vähipatsientidele“;
- lastel ja noorukitel kasutamise vastunäidustuse eemaldamine.

Referentliikmesriik on FR.

Asjaomased liikmesriigid on CZ, DE, ES, IT, NL, PL ja UK.

Vastastikuse tunnustamise menetlus FR/H/0283/001/II/27G algas 28. novembril 2015.

Referentliikmesriik oli arvamusel, et müügiloo hoidja esitatud andmed ei ole piisavad täiskasvanutele näidustuse laiendamiseks, mistõttu lükati tagasi esimesena taotletud muudatus näidustuse laiendamiseks „vähipatsientidele“.

Arvestades esitatud andmeid, ei pidanud referentliikmesriik vastuvõetavaks ka müügiloo hoidja taotletud lastel kasutamise vastunäidustuse täielikku eemaldamist. Referentliikmesriik pidas siiski vastuvõetavaks kõnealuse vastunäidustuse leevendamist ja pakkus välja säilitada vastunäidustus lastel, kes kasutavad antratsükliini väikesi kumulatiivseid annuseid (vähem kui 300 mg/m² doksorubiitsiini või sellega ekvivalentne kogus antratsükliini).

Ühendkuningriik ei nõustunud referentliikmesriigi hinnanguga, mis käsitles vastunäidustuse eemaldamist pediatriliste patsientide teatud alarühmalt. Arvestades Ühendkuningriigi tõstatatud potentsiaalselt tõsist rahvaterviseriski, suunas Prantsusmaa 4. novembril 2016 määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 1 alusel menetluse inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühmale. Koordineerimiserühma 60-päevane menetlus algas 2. detsembril 2016.

Koordineerimiserühma menetluse 60. päev oli 30. jaanuar 2017. Kokkuleppe puudumise tõttu suunas referentliikmesriik menetluse ja Ühendkuningriigi tõstatatud vastuväited, mis käsitlesid vastunäidustuse eemaldamist teatud osalt antratsükliinidega ravitavatelt pediatrilistelt patsientidelt, 31. jaanuaril 2017 edasiseks menetlemiseks inimravimite komiteele.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Antratsükliinidega seotud südamekahjustus võib olla äge, avaldudes ägeda südamepuudulikkuse, vatsakese kontraktsiooniaegse lühenemise vähenemise või seinapaksuse muutustena. Tavaliselt tekib see ravi ajal või esimestel ravijärgsetel aastatel. Hilistagajärjed avalduvad tavaliselt südame paispuudulikkusena, mis võib tekkida kuni 20 aasta jooksul pärast ravi. Kuigi uuringud näitavad, et antratsükliini ohutut annust ei ole, on teada, et antratsükliinidest tingitud kardiotoksilisuse risk kasvab suuremate kumulatiivsete annustega. Suuniste kohaselt on 250 mg/m² ületavate annustega seotud kardiaalne risk, mis on küllaldane eluaegse jälgimise soovitude andmiseks¹. Lastel kasutatakse antratsükliinide suuri kumulatiivseid annuseid harva, kuid teatud patoloogiate, nagu sarkoomide ja ägeda müeloidleukeemia retsidiivi raviks on see vajalik. Nende haiguste tõttu suures annuses keemiaravi saavatel pediatrilistel patsientidel on antratsükliinidest tingitud ägeda kardiotoksilisuse suur risk, mistõttu tuleb neid väheseid patsiente ravida kardioprotektiivse ainega.

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, lk e123–e136.

2011. aastal artikli nr 31 kohase esildismenetluse ajal analüüsitud andmed olid seotud deksrasoksaani tsütotoksilisest toimest tingitud kantserogeense potentsiaali ja sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate esinemisega pediaatrilistel patsientidel. Nende andmete põhjal lisati ravimi kasutamise vastunäidustus 0–18-aastastel lastel.

Praeguse menetluse käigus esitatud andmete hindamine võimaldas paremini iseloomustada deksrasoksaanravist sekundaarsetele ja primaarsetele pahaloomulistele kasvajatele, müelosupressioonile ja infektsioonidele tuleneva lühiajalise toime riski antratsükliinipõhise keemiaraviskeemiga ravitavatel lastel. Deksrasoksaani pikaajalised toimed lastel ei ole endiselt täpselt teada. Antratsükliini alla 300 mg/m² kumulatiivse annuse kasutamisel ei ole deksrasoksaani efektiivsus kardioprotektiivse aina lastel tõestatud. Selle põhjuseks on kas kliiniliste kardiaalsete tüsistuste väike esinemissagedus randomiseeritud kontrollitud uuringutesse kaasatud patsientidel või antratsükliinide väiksemate kumulatiivsete annustega ravitud patsientide väike arv ja nende patsientide suhteliselt lühike jälgimisperiod. Antratsükliinide suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel on uuringutega (sh mitu randomiseeritud kontrollitud uuringut ja mitterandomiseeritud uuringut) tõestatud, et deksrasoksaan võib parandada kardiaalsete surrogaatmarkerite väärtusi ja seega vähendada ägeda subkliinilise kardiotoksilisuse teket. Kuigi esialgsetes uuringutes kasutatud kardiaalsed markerid ei olnud nii tugeva tõestusjõuga kui praegu kasutatavad, pakuvad nad siiski teatud tõestusmaterjali deksrasoksaani ägeda kardioprotektiivse toime kohta. Siiski puudub praegu kindel seos kasutatud kardiaalsete markerite ja deksrasoksaani pikaajaliste kardioprotektiivsete toimete vahel, sest vajaliku jälgimisperiodi pikkuse tõttu ei ole andmed kättesaadavad. Seega puuduvad tugevad pikaajalise efektiivsuse andmed, mis tõendaksid, et deksrasoksaani kasutamine ennetab krooniliste või pikaajalisi kardiotoksiliste toimete teket antratsükliini kasutatavatel pediaatrilistel patsientidel.

Sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse andmed deksrasoksaanile eksponeeritud lastel kuni 12 aasta jooksul pärast ravi on julgustavad. Hinnatud andmed on siiski ebapiisavad sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate, eriti sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste soliidtuumorite tekke pikaajalise riskiga seotud kartuste hajutamiseks. Kõnealuse riski hindamise muudavad keerukaks samal ajal kasutatav keemiaravi, patsientide väike arv ning sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate üldine väike esinemissagedus. Uuringud ei pruukinud olla piisava prognoosiväärtusega sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse suurenemise statistiliseks tõendamiseks. Muude sekundaarseid ja primaarseid pahaloomulisi kasvajaid põhjustavate tegurite eristamine on keerukas ning sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate pikaajaline risk ei ole praegu teada.

Inimravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja kajastab riskijuhtimiskavas asjakohasel viisil pooleliolevat jälgimisuuringut („Deksrasoksaanvesinikkloriidi toimed kardiomüopaatia ja südamepuudulikkusega seostatavatele biomarkeritele pärast vähiravi“, NCT01790152).

Inimravimite komiteele teatati, et müügiloa hoidja korraldab laste prospektiivse ohutusuuringu, kasutades olemasolevaid vähiregistreid, et koguda andmeid deksrasoksaani kasutamise, kõrvaltoimete (nt sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate, müelosupressiooni ja infektsioonide) esinemissageduste ja pikaajaliste (> 12 aasta) kardiaalsete toimete kohta lastel (sh südamepuudulikkus, vasaku vatsakese puudulikkus).

On teada, et deksrasoksaan võib suurendada müelosupressiooni ja infektsioonide riski, kuid neid riske on võimalik minimeerida standardsetes pediaatrilistes raviprotokollides juba sisalduvate asjakohaste abinõudega. Peale selle on olemas tõendid, et keemiaravi ei hilineud deksrasoksaani potentsiaalse müelosupressiivse toime tõttu. Deksrasoksaani kasutamine ei mõjutanud antratsükliini kasvajakavastast toimet lühiajalises (kuni 5 aastat pärast ravi) ja keskmises (kuni 12 aastat pärast ravi) perspektiivis.

Eelöeldust lähtudes ja arvestades, et

- antratsükliinide suurte kumulatiivsete annuste kasutamine lastel ja noorukitel on seotud raske kardiomüopaatia pikaajalise tekke suure riskiga;
- lastel ja noorukitel püsib meditsiiniline vajadus antratsükliini suurt annust sisaldavate raviskeemide kasutamise järel selliste patoloogiate nagu sarkoomi ja ägeda müeloidleukeemia retsidiivi raviks;
- uuendatud ohutusandmed on sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate, eriti ägeda müeloidleukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi esinemissageduse osas julgustavad,

otsustas inimravimite komitee, et esitatud andmed toetavad Cardioxane vastunäidustuse eemaldamist pediatrilistelt patsientidel, kes kasutavad antratsükliini suuri kumulatiivseid annuseid (üle 300 mg/m² doksorubitsiini või sellega ekvivalentne kogus antratsükliini).

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et:

- komitee arutas määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 kohast esildist;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud andmed vastuväidete kohta, mis olid seotud Cardioxane vastunäidustuse kõrvaldamisega antratsükliinide suuri kumulatiivseid annuseid kasutatavalt lastelt ja noorukitelt;
- komitee võttis arvesse julgustavaid ohutusandmeid sekundaarsete ja primaarsete pahaloomuliste kasvajate, eriti ägeda müeloidleukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi esinemissageduse kohta 0–18-aastastel lastel ja noorukitel; raske kardiomüopaatia pikaajalise tekke suurt riski antratsükliinide suuri kumulatiivseid annuseid kasutatavalt lastel ja noorukitel ning meditsiinilist vajadust antratsükliini suurt annust sisaldavate raviskeemide kasutamiseks selliste patoloogiate nagu sarkoomi või ägeda müeloidleukeemia retsidiivi raviks lastel ja noorukitel;
- komitee otsustas eelöeldut arvestades, et õigustatud on säilitada Cardioxane vastunäidustus 0–18-aastastel lastel, kes kasutavad antratsükliinide väikesi kumulatiivseid annuseid (vähem kui 300 mg/m² doksorubitsiini või ekvivalentne kogus antratsükliini);
- komitee oli arvamusel, et on vaja teha muudatusi ravimiteabes ning juurutada rutiinne ravimiohutuse järelvalve spetsiifiliste jälgimisküsimustikena, millega kogutakse ohutus- ja efektiivsusandmeid ravimpreparaadi kasutamise kohta lastel.

Sel põhjusel soovib inimravimite komitee muuta inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimite müügilubade tingimusi lähtuvalt inimravimite komitee arvamuse III lisas sätestatud ravimiteabe muudatustest ning muuta eelkirjeldatud viisil riskijuhtimiskava.