

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Paraiška dėl II tipo variacijų buvo pateikta vadovaujantis savitarpio pripažinimo procedūra dėl Cardioxane 500 mg miltelių infuziniam tirpalui. Pagrindiniai pakeitimai, kuriuos paraiškoje dėl variacijos buvo prašoma leisti padaryti, buvo tokie:

- išplėsti indikaciją, t. y. indikacijos formuluotę „pažengusios stadijos ir (arba) metastazavusiu krūties vėžiu sergantys suaugę pacientai“ pakeisti formuluote „vėžiu sergantys pacientai“;
- išbraukti vaikų ir paauglių gydymo kontraindikaciją.

Referencinė valstybė narės (RVN) yra FR.

Susijusios valstybės narės yra CZ, DE, ES, IT, NL, PL ir UK.

Savitarpio pripažinimo procedūra Nr. FR/H/0283/001/II/27G pradėta 2015 m. lapkričio 28 d.

RVN laikėsi nuomonės, kad nė vienu registruotojo pateiktų duomenų nepakanka prašymui išplėsti suaugusiųjų gydymo indikaciją pagrįsti, todėl prašymas dėl pirmojo pakeitimo, susijusio su indikacijos išplėtimu, jos formuluotę pakeičiant formuluote „vėžiu sergantys pacientai“, buvo atmestas.

Be to, atsižvelgdama į pateiktus duomenis, RVN laikėsi nuomonės, kad negalima visiškai išbraukti vaikų gydymo kontraindikacijos, kaip to prašo registruotojas. Vis dėlto RVN nusprendė, kad būtų pagrįsta susiaurinti vaikų gydymo kontraindikaciją ir pasiūlė ją apriboti, nurodant, kad šio vaistinio preparato negalima vartoti tik tiems vaikams, kuriems taikomas gydymas nedidelėmis bendromis antraciklinų dozėmis (mažiau nei 300 mg/m² doksorubicino arba lygiavertėmis dozėmis).

Jungtinė Karalystė nesutiko su RVN vertinimu, susijusiu su tam tikro vaikų populiacijos pogrupio gydymo kontraindikacijos išbraukimu. 2016 m. lapkričio 4 d. Prancūzija, atsižvelgdama į Jungtinės Karalystės iškeltą galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą, vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 1 dalimi, perdavė šią procedūrą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)). CMD(h) 60-ies dienų procedūra pradėta 2016 m. gruodžio 2 d.

2017 m. sausio 30 d. buvo CMD(h) procedūros 60-a diena ir, kadangi nepavyko pasiekti jokio susitarimo, 2017 m. sausio 31 d. ši procedūra ir Jungtinės Karalystės išreikšti prieštaravimai dėl prašymo išbraukti antraciklinais gydomo vaikų populiacijos pogrupio gydymo kontraindikaciją buvo perduoti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP)

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Su antraciklinais susijęs širdies pažeidimas gali būti ūmus, jis gali pasireikšti kaip ūminis širdies nepakankamumas, sumažėjusi sutrumpėjimo frakcija arba skilvelio sienelės sustorėjimo pokyčiai. Paprastai šie reiškiniai išsivysto gydymo laikotarpiu arba per pirmuosius metus po gydymo. Uždelstas poveikis paprastai pasireiškia kaip stazinis širdies nepakankamumas, kuris gali išsivystyti praėjus iki 20 metų po gydymo. Nors tyrimų duomenys leidžia manyti, kad saugios antraciklinų dozės nėra, yra žinoma, kad didėjant bendrai vaisto dozei, antraciklinų sukeliama kardiotoksiškumo pavojus didėja; gairėse teigiama, kad vartojant didesnes nei 250 mg/m² dozes, širdies veiklos sutrikimų pavojus yra pakankamai didelis, kad būtų galima rekomenduoti stebėti pacientą visą gyvenimą¹. Vaikų populiacijoje didelės bendros antraciklinų dozės vartojamos retai, tačiau jos būtinos gydant kai kurias patologijas, kaip antai sarkomą ir recidyvavusią ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML). Dėl gautų didelių

¹ Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S., et al. Rekomendacijos dėl vaikystėje vėžiu persirgusiems pacientams diagnozuotos kardiomiopatijos stebėjimo. Tarptautinės gairių dėl vėlyvo vaikystėje persirgto vėžio poveikio suderinimo grupės ataskaita (angl. *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), 2015 m. kovo mėn., p. e123-e136.

chemoterapinių vaistų dozių nuo tokių ligų šiais vaistais gydomiems vaikams kyla didelis ūmaus antraciklinų sukeliama kardiotoksiškumo pavojus, todėl šiai labai nedidelei pacientų grupei reikalingas gydymas širdį apsaugančiu vaistu.

2011 m. vertinant duomenis 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu, buvo apsvarstyti deksrazoksano (DRZ) kancerogeninis potencialas, kurį lemia jo citotoksinis veikimas, ir antros piktybinės neoplazmos atvejai vaikų populiacijoje; tokiais duomenimis buvo pagrįstas pasiūlymas nustatyti vaistinio preparato vartojimo 0–18 metų vaikų grupėje kontraindikaciją.

Šios procedūros metu pateiktų duomenų vertinimas suteikė galimybę geriau ištirti trumpalaikio poveikio antriniams navikams, mielosupresijai ir infekcijoms pavojų po gydymo DRZ vaikams, kuriems taikoma chemoterapija antraciklinų grupės vaistais. Tačiau vis dar yra neaiškumų dėl ilgalaikio DRZ poveikio vaikams. DRZ, kaip širdį apsaugančio vaisto, veiksmingumas vaikams, kuriems taikomas gydymas mažesnėmis nei 300 mg/m² bendromis antraciklinų dozėmis, neįrodytas. Tai lėmė arba nedidelis į atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus įtrauktiems pacientams pasireiškusių klinikinių širdies reiškinių atvejų skaičius, arba nedideli mažesnėmis bendromis antraciklinų dozėmis gydytų pacientų skaičiai ir palyginti trumpas šių pacientų tolesnio stebėjimo laikotarpis. Atlikus tyrimus su didesnėmis bendromis antraciklinų dozėmis (įskaitant kelis atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus ir ne atsitiktinių imčių tyrimus), nustatyta, kad DRZ gali turėti teigiamos įtakos pakaitiniams poveikio širdžiai žymenims, taigi, ir sumažinti subklinikinį ūminį kardiotoksiškumą. Nors originalių tyrimų metu naudoti širdies žymenys gali būti ne tokie patikimi, kaip tie, kurie yra naudojami šiuo metu, jie iš dalies patvirtina stiprų širdį apsaugantį DRZ poveikį. Vis dėlto sąsaja tarp naudotų širdies žymenų ir ilgalaikio širdį apsaugančio DRZ poveikio nepatvirtinta, nes dėl tam tikros būtinos tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmės kol kas nesurinkta pakankamai reikiamų duomenų. Todėl patikimų ilgalaikio veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų, kad vartojant DRZ, užkertamas kelias lėtiniam arba ilgalaikiam antraciklinų toksiniam poveikiui jais gydomų vaikų širdžiai, nėra.

Per iki 12 metų laikotarpį po gydymo surinkti duomenys išsklaido nerimą dėl antrinių navikų DRZ vartojusių vaikų grupėje. Vis dėlto įvertintų duomenų vis dar nepakanka, kad būtų galima garantuoti, jog nėra ilgalaikio antrinių navikų, ypač solidinių antrinių navikų, pavojaus. Įvertinti šį pavojų trukdo įvairūs iškraipantieji veiksniai – tuo pat metu vartoti chemoterapiniai vaistai, nedideli pacientų skaičiai ir bendras antrinių navikų atvejų retumas. Gali būti, kad atliktų tyrimų modeliai buvo neviseškai tinkami tam, kad būtų galima nustatyti statistiškai patvirtintą antrinių navikų atvejų skaičiaus padidėjimą. Išsiaiškinti veiksnius, kurie trukdo nustatyti antrinių navikų priežastį, būtų sunku, todėl šiuo metu ilgalaikis antrinių navikų pavojus iš esmės dar nėra ištirtas.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad registruotojas įtrauks atitinkamus šiuo metu atliekamo stebėjimo tyrimo (Deksrazoksano hidrochlorido poveikis su kardiomiopatija ir širdies nepakankamumu siejamiems biologiniams žymenims po vėžio gydymo, angl. *Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment*, tyrimas Nr. NCT01790152) duomenis į savo rengiamą rizikos valdymo planą.

CHMP buvo pranešta apie tai, kad registruotojas atliks perspektyvinį saugumo tyrimą su vaikais, naudodamasis esamais vėžinių susirgimų registrais, kad surinktų duomenis apie deksrazoksano vartojimą vaikų populiacijoje, nepageidaujamų reiškinių (pvz., antrinių navikų, mielosupresijos ir infekcijų) atvejų skaičių ir ilgalaikį (per >12 metų pasireiškusių) poveikį širdžiai (įskaitant širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio nepakankamumą).

Pripažįstama, kad DRZ gali padidinti mielosupresijos ir infekcijų pavojų, tačiau šią riziką galima sumažinti atitinkamomis priemonėmis, kurios šiuo metu yra numatytos standartiniuose vaikų gydymo protokoluose. Be kita to, esama įrodymų, kad galimas mielosupresinis DRZ poveikis nestabdo chemoterapinio gydymo poveikio. Be to, atsižvelgiant į trumpalaikius (iki 5 metų po gydymo) ir

vidutinio laikotarpio (iki 12 metų po gydymo) duomenis, DRZ vartojimas neturėjo neigiamos įtakos antraciklinų veiksmingumui gydant navikus.

Atsižvelgdamas į šias aplinkybes ir į tai, kad:

- vartojant dideles bendras antraciklinų dozes, vaikams ir paaugliams ilgą laiką kyla didelis sunkios kardiomiopatijos pavojus;
- gydant tokias vaikų ir paauglių patologijas, kaip sarkoma ar recidyvavusi ūML, būtinas gydymas didelėmis antraciklinų dozėmis;
- taip pat į atnaujintus saugumo duomenis, kurie išsklaido susirūpinimą dėl antrinių navikų, ypač ūML ir mielodisplazinio sindromo (MDS), išsivystymo;

CHMP laikosi nuomonės, kad pateiktų duomenų pakanka pagrįsti prašymą išbraukti Cardioxane kontraindikaciją, susijusią su vaikų populiacijos pogrūpiu, kuriame taikomas gydymas didelėmis bendromis antraciklinų dozėmis (didesnėmis nei 300 mg/m² doksorubicino arba lygiavertėmis dozėmis).

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnį;
- komitetas apsvaustė registruotojo pateiktus duomenis, susijusius su prieštaravimais, išreikštais dėl prašymo išbraukti Cardioxane kontraindikaciją, susijusią su vaikais ir paaugliais, kuriems taikomas gydymas didelėmis bendromis antraciklinų dozėmis;
- komitetas atkreipė dėmesį į susirūpinimą išsklaidančius saugumo duomenis, susijusius su antrinių navikų, ypač ūminės mieloidinės leukemijos ir mielodisplazinio sindromo, atvejais 0–18 metų vaikų ir paauglių grupėje, ilgalaikiu didelio sunkios kardiomiopatijos pavojumi vaikams ir paaugliams vartojant dideles bendras antraciklinų dozes ir būtinybe tam tikras vaikų ir paauglių patologijas, kaip antai sarkomą arba recidyvavusią ūminę mieloidinę leukemiją gydyti didelėmis antraciklinų dozėmis;
- komitetas priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, būtų pagrįsta apriboti Cardioxane kontraindikaciją, nurodant, kad šio vaistinio preparato negalima vartoti tik 0–18 metų vaikams, kuriems taikomas gydymas nedidelėmis bendromis antraciklinų dozėmis (mažiau nei 300 mg/m² doksorubicino arba lygiavertėmis dozėmis);
- komitetas laikėsi nuomonės, kad reikia iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, taip pat pradėti vykdyti įprastinę farmakologinio budrumo veiklą, t. y. naudojant specialias tolesnio stebėjimo anketas, rinkti duomenis apie šio vaistinio preparato vartojimo saugumą ir veiksmingumą gydant vaikus.

Dėl šių priežasčių komitetas rekomenduoja leisti keisti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimo sąlygas, jei bus įgyvendinti CHMP nuomonės III priede išdėstyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir pirmiau minėti rizikos valdymo plano pakeitimai.