

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru tika iesniegts II tipa variāciju grupēšanas pieteikums par *Cardioxane* 500 mg pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai. Primārās variācijā pieprasītās izmaiņas bija:

- indikācijas „progresējoša un/vai metastātiska pieaugušo krūts vēža pacienti” mainīšana uz „vēža pacienti”;
- kontraindikācijas dzēšana bērniem un pusaudžiem.

Atsauces dalībvalsts (*RMS*) ir šāda: FR

Iesaistītās dalībvalstis (*CMS*) ir šādas: CZ, DE, ES, IT, NL, PL un UK.

Savstarpējās atzīšanas procedūra FR/H/0283/001/II/27G tika sākota 2015. gada 28. novembrī.

Atsauces dalībvalsts uzskatīja, ka nekādi reģistrācijas apliecības īpašnieka uzrādītie dati nebija pietiekami pamatoti, lai paplašinātu indikāciju pieaugušajiem, tāpēc pirmā pieprasītā izmaiņa paplašināt indikāciju uz „vēža pacienti” tika noraidīta.

Turklāt, ņemot vērā uzrādītos datus, atsauces dalībvalsts uzskatīja, ka nav pieņemami pilnībā dzēst kontraindikāciju bērniem, kā to pieprasījis reģistrācijas apliecības īpašnieks. Tomēr atsauces dalībvalsts piekrita sašaurināt kontraindikācijas kontekstu bērniem un ieteica to attiecināt tikai uz bērniem, kuri saņem antraciklīna zemas kumulatīvās devas (mazāk par 300 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna vai līdzvērtīgu zāļu).

Apvienotā Karaliste nepiekrita atsauces dalībvalsts novērtējumam par kontraindikācijas dzēšanu konkrētai pediatrijas populācijas apakšgrupai. Ņemot vērā Apvienotās Karalistes norādīto iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai, 2016. gada 4. novembrī Francija nodeva procedūru Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*) saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 1. punktu. 2016. gada 2. decembrī *CMDh* uzsāka 60 dienu procedūru.

2017. gada 30. janvārī apritēja *CMDh* procedūras 60. diena. Tā kā nekāda vienošanās netika panākta, 2017. gada 31. janvārī atsauces dalībvalsts nodeva procedūru un Apvienotās Karalistes izteiktos iebildumus par kontraindikācijas atcelšanu ar antraciklīnu ārstētas pediatrijas populācijas apakšgrupai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*).

## **CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Ar antraciklīnu saistītie sirdsdarbības traucējumi var būt akūti, liecinot par akūtu sirds mazspēju, saīsināšanās frakcijas samazinājumu vai izmaiņām sirds kambara sienīgas biezumā. Parasti šādi traucējumi rodas terapijas laikā vai pirmajos gados pēc terapijas. Pazīmes, kas parādās vēlāk, parasti ir sastrēguma sirds mazspēja, kas var rasties līdz 20 gadiem pēc terapijas. Lai gan pētījumos ir uzrādīts, ka nav drošas antraciklīna devas, ir zināms, ka antraciklīna izraisītas kardiotoxicitātes risks palielinās ar lielākām kumulatīvajām devām; norādījumos ir minēts, ka ar devu virs 250 mg/m<sup>2</sup> saistās pietiekami pamatots sirdsdarbības traucējumu risks, lai sniegtu ieteikumus par veselības stāvokļa uzraudzību visas dzīves garumā<sup>1</sup>. Antraciklīna augstas kumulatīvās devas reti nozīmē pediatrijas populācijai, tomēr šādas devas ir nepieciešamas tādu patoloģiju kā sarkomas vai akūtas mieloīdu leikēmijas recidīva ārstēšanai. Ar šādām devām ārstētiem pediatrijas pacientiem pastāv augsts akūtas

---

<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

antraciklīna kardiotoksicitātes risks, jo tiek saņemtas lielas ķīmijterapijas devas; tāpēc šim nelielajam pacientu skaitam ir nepieciešama terapija ar kardioaizsardzības līdzekļiem.

2011. gadā veiktajā pārvērtēšanas procedūrā (saskaņā ar 31. pantu) iegūtie dati uzrādīja deksrazoksāna kancerogenitātes potenciālu tā citotoksiskās aktivitātes dēļ un sekundāro ļaundabīgo jaunveidojumu rašanos pediatrijas populācijā; šādi dati apliecināja, ka ir jāievieš zāļu kontrindikācija bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem.

Novērtējot šajā procedūrā iesniegtos datus, varēja labāk raksturot īstermiņa iedarbības uz sekundāro ļaundabīgo jaunveidojumu (SPM), mielosupresijas un infekcijām risku, kam seko terapija ar DRZ bērniem, kuriem veic ķīmijterapiju ar antraciklīna devu režīmiem. Tomēr joprojām nav skaidra DRZ ilgtermiņa ietekme bērniem. Antraciklīna kumulatīvām devām līdz 300 mg/m<sup>2</sup> nav apliecināts, ka bērniem DRZ ir iedarbojies kā kardioaizsardzības līdzeklis. Dati nav pilnvērtīgi vai nu klīnisko sirds notikumu mazā ziņojumu skaita dēļ pacientiem iekļautajos randomizētajos un kontrolētajos pētījumos (RCT), vai mazā pacientu skaita dēļ, kas ārstēti ar antraciklīna zemām kumulatīvām devām un kam relatīvi īsu laika posmu veikta apsekošana. Pētījumos ar antraciklīna augstākām kumulatīvām devām (tostarp vairāki randomizēti un kontrolēti pētījumi un nerandomizēti pētījumi) tika uzrādīts, ka DRZ varētu uzlabot sirds aizstājējmarķierus un tādējādi samazināt subklīnisko akūto kardiotoksicitāti. Lai gan sirds marķieri, kas izmantoti oriģinālajos pētījumos, var nebūt tik spēcīgi kā tie, kas tiek izmantoti šobrīd, tie uzrāda noteiktus DRZ akūtas kardioaizsardzības iedarbības pierādījumus. Tomēr šobrīd nav noteikta savstarpēja saistība starp izmantotiem sirds marķieriem un DRZ ilgtermiņa kardioaizsardzības iedarbību, jo dati nav pieejami, tā kā nav veikta ilgstoša apsekošana. Tāpēc nav pietiekami pamatotu ilgtermiņa iedarbības datu, kas apliecinātu, ka DRZ lietošana novērš hronisku vai ilgtermiņa antraciklīna kardiotoksisko iedarbību pediatrijas populācijā.

Datos ir atkārtoti apliecināta SPM rašanās bērniem pēc pakļaušanas DRZ iedarbībai līdz 12 mēnešiem pēc terapijas. Tomēr novērtētie dati joprojām nav pietiekami, lai atkārtoti apliecinātu SPM, it īpaši viendabīgo SPM, ilgtermiņa riska rašanos. Šī riska novērtējumu nevar pilnvērtīgi noteikt līdztekus veiktās ķīmijterapijas, nelielā pacientu skaita un vispārējā SPM notikumu retuma dēļ. Pētījumiem var nebūt pietiekami daudz pamatotu datu, kas apliecinātu statistiski apstiprinātu SPM palielinājumu. Ir grūti noteikt SPM iemesla jaucējfaktorus, un šobrīd vispārīgais SPM ilgtermiņa risks joprojām nav zināms.

CHMP norādīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks atbilstoši sniegs informāciju savā riska pārvaldības plānā par notiekošo neeksperimentālo pētījumu (Deksrazoksāna hidrohlorīda iedarbība uz biomarķieriem, kas saistīti ar kardiomiopātiju un sirds mazspēju pēc vēža terapijas, NCT01790152.).

CHMP tika informēta, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks veiks prospektīvu drošības pētījumu bērniem, izmantojot esošus vēža slimības reģistrus, lai apkopotu datus par deksrazoksāna lietošanu pediatrijas populācijā, nevēlamo notikumu skaitu (piemēram, sekundārie ļaundabīgie audzēji, mielosupresija un infekcijas) un ilgtermiņa (>12 gadi) iedarbību uz sirdi (tostarp sirds mazspēja, kreisā sirds kambara traucējumi).

Ir apstiprināts, ka DRZ var palielināt mielosupresijas un infekciju risku; tomēr šo risku var mazināt ar atbilstošiem pasākumiem, kas šobrīd ir norādīti standarta pediatrijas ārstēšanas protokolos. Turklāt pastāv pierādījumi, ka ķīmijterapiju neaizkavē iespējamā DRZ mielosupresijas iedarbība. Turklāt īsā periodā (līdz 5 gadiem pēc terapijas) līdz vidējā periodā (līdz 12 gadiem pēc terapijas) antraciklīna iedarbību pret audzējiem neietekmēja DRZ lietošana.

Ņemot vērā iepriekš minēto un apsverot:

- augsto risku, ka ilgtermiņā var rasties nopietna kardiomiopātija, lietojot antraciklīna augstu kumulatīvo devu bērniem un pusaudžiem;

- nepieciešamību lietot antraciklīna augstu devu tādu patoloģiju kā sarkomas un AML recidīva ārstēšanai bērniem un pusaudžiem;
- atjaunotos drošības datus, lai atkārtoti apliecinātu SPM, it īpaši AML un MDS, rašanos;

*CHMP* uzskatīja, ka uzrādītie dati pamato *Cardioxane* kontrindikācijas dzēšanu pediatrijas populācijas apakšgrupai, kas saņem antraciklīna augstu kumulatīvo devu (300 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna vai līdzvērtīgu zāļu).

### ***CHMP* atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 1234/2008 13. pantu Komiteja apsvēra pārvērtēšanu;
- Komiteja apsvēra reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par iebildumiem, kas izteikti par *Cardioxane* kontrindikācijas atcelšanu bērniem un pusaudžiem, kas saņem antraciklīna augstas kumulatīvās devas;
- Komiteja atzina drošības datus par sekundāro ļaundabīgo jaunveidojumu rašanos konkrētai akūtai mieloblastiskai leukēmijai un mielodisplastiskam sindromam bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem atkārtotu novērtēšanu, augsto risku, ka ilgtermiņā var rasties nopietna kardiomiopātija, ja lieto antraciklīna augstu kumulatīvo devu bērniem un pusaudžiem, tādu patoloģiju kā sarkomas un AML recidīva bērniem un pusaudžiem ārstēšanā izmantot antraciklīna augstas devas;
- Komiteja secināja, ka, ņemot vērā iepriekš minēto, ir pamatoti ierobežot *Cardioxane* kontrindikāciju bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, kas saņem antraciklīna zemas kumulatīvās devas (mazāk par 300 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna vai līdzvērtīgu zāļu);
- Komiteja uzskatīja, ka ir nepieciešams mainīt zāļu aprakstu, kā arī ieviest parastās farmakoloģiskās uzraudzības darbības, aizpildot konkrētas apsekošanas anketas, lai apkoptu informāciju par zāļu drošu un efektīvu lietošanu bērniem;

rezultātā Komiteja ieteica piešķirt variāciju reģistrācijas apliecības nosacījumiem par zālēm, kas norādītas *CHMP* atzinuma I pielikumā, uz ko attiecas zāļu apraksta grozījumi, kā norādīts *CHMP* atzinuma III pielikumā, un riska pārvaldības plāna grozījumi, kā aprakstīts iepriekš.