

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Cymevene i.v. y denominaciones asociadas (ver anexo I)

El 15 de septiembre de 2014, la Comisión Europea, en nombre de todos los titulares de la autorización de comercialización, presentó a la Agencia Europea de Medicamentos un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, con el fin de armonizar el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del medicamento Cymevene i.v. y denominaciones asociadas, del que es titular de la autorización de comercialización F. Hoffman – La Roche Ltd. El procedimiento de arbitraje comenzó en la reunión de diciembre de 2014.

Cymevene i.v. fue aprobado por primera vez en el Reino Unido el 15 de junio de 1988, lo que marca su fecha internacional de nacimiento. Se obtuvo la aprobación nacional en la mayoría de los países de la UE. Cymevene i.v. está aprobado en todos los Estados miembros de la UE excepto Letonia, Malta y Eslovenia.

Cymevene i.v. contiene ganciclovir, un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus del herpes. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (CMV), el virus del herpes simplex tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus del herpes humano tipo 6, 7 y 8 (VHH-6, VHH-7, VHH-8), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus varicela-zóster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

Cymevene i.v. se administra por vía parenteral mediante perfusión intravenosa durante 1 hora. El medicamento se presenta en viales de 10 ml en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión. La única dosis disponible es de 500 mg.

Ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP)

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

El titular de la autorización de comercialización presentó la documentación para respaldar ambas indicaciones, tratamiento y prevención de la enfermedad por CMV.

Para el tratamiento en adultos, los estudios han sido realizados por el titular de la autorización de comercialización en pacientes con SIDA. Se llevaron a cabo diez estudios clínicos durante el período entre 1986 y 1996 en pacientes con SIDA. La mayoría fueron estudios abiertos y controlados. En la mayoría de los estudios se evaluó la eficacia de dosis de ganciclovir de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día utilizadas durante 2 semanas (tratamiento de inducción) y después de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg o 6 mg/kg para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. Los resultados de estos estudios demostraron un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad, la recaída de las infecciones por CMV y la incidencia de la enfermedad.

Las directrices recomiendan el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes que reciben un trasplante de células madre (TCM) o un trasplante de órgano sólido (TOS) y los datos que respaldan la indicación propuesta se han obtenido a partir de la bibliografía.

No hay estudios promovidos por el titular de la autorización de comercialización sobre el tratamiento del CMV en pacientes que reciben un trasplante de células madre. Diversas directrices clínicas incluyen consejos sobre el tratamiento adecuado y la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes que reciben un TCM. Se llevó a cabo una revisión no sistemática sobre el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). En pacientes que reciben un TCMH alogénico, la

revisión concluyó que la enfermedad por CMV se deberá tratar con fármacos antivirales como ganciclovir o foscarnet con 2-3 semanas de tratamiento de inducción seguido de 3-4 semanas de tratamiento de mantenimiento.

No hay estudios patrocinados por el titular de la autorización de comercialización sobre el tratamiento del CMV en pacientes oncológicos. Las directrices de tratamiento¹ recomiendan usar ganciclovir para la profilaxis del CMV en pacientes que reciben un trasplante de células madre alogénico y en pacientes que reciben tratamiento con alemtuzumab.

No hay estudios patrocinados por el titular de la autorización de comercialización sobre el tratamiento del CMV en pacientes que reciben un trasplante de células madre, pero diversas directrices clínicas incluyen consejos sobre el tratamiento adecuado y la prevención de la enfermedad por CMV en estos pacientes.

Para la prevención de la enfermedad por CMV, ganciclovir solo está indicado en pacientes que reciben un trasplante y en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer. Los ensayos clínicos solo incluyeron a pacientes con neoplasias hematológicas. El titular de la autorización de comercialización afirma que otros pacientes oncológicos que reciben quimioterapia no necesitan profilaxis contra el CMV de forma rutinaria, pero ciertos pacientes de alto riesgo, como los pacientes asiáticos, especialmente los que reciben quimioterapia con rituximab o hiper-CVAD pueden obtener un beneficio.

Ya no se recomienda la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA ya que la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido el riesgo de enfermedad por CMV en los pacientes con SIDA. Antes de la introducción de la TARGA, aproximadamente el 30 % de los pacientes con SIDA experimentaban retinitis por CMV, lo que hacía necesaria la profilaxis contra el CMV.

El titular de la autorización de comercialización no ha llevado a cabo estudios formales en la población de pacientes pediátricos. La indicación terapéutica enmendada (y la posología) para adolescentes a partir de 12 años de edad se basa en estudios con ganciclovir no promocionados por la compañía y en las directrices de tratamiento². Los criterios de inclusión con respecto a la edad de los pacientes aptos en los estudios de ganciclovir son variables. Algunos de los estudios se llevaron a cabo predominantemente en adultos, pero también incluyeron niños. Aunque los datos son escasos, la conclusión sobre el riesgo-beneficio y la posología se pueden extrapolar en opinión del CHMP a adolescentes a partir de 12 años, teniendo en cuenta la naturaleza muy grave de la enfermedad a la que se refiere la indicación.

En la actualidad, directrices de tratamiento acreditadas recomiendan el uso de ganciclovir en pacientes pediátricos que reciben un trasplante y en pacientes pediátricos con SIDA/VIH. No se ha determinado la seguridad y eficacia de ganciclovir en niños menores de 12 años de edad. En el futuro habrá que presentar más datos en esta población a través del procedimiento regulador adecuado.

El CHMP, después de evaluar todos los datos actualmente disponibles, concluyó que se deberá enmendar la indicación terapéutica armonizada de Cymevene i.v. de la manera siguiente:

Cymevene está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad para:

- *el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos;*

¹ https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

² Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-exposed and HIV-Infected Children. 2013 [citado en abril de 2014].

- la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con inmunosupresión producida por un fármaco (por ejemplo después del trasplante de un órgano o de recibir quimioterapia contra el cáncer).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de los fármacos antivirales.

Sección 4.2 – Posología y forma de administración

El titular de la autorización de comercialización presentó la información armonizada de la posología según la indicación, es decir, dosis estándar para el tratamiento de la enfermedad por CMV en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con función renal normal y dosis estándar para la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con función renal normal que usan profilaxis o tratamiento de anticipación.

Se proporcionan instrucciones especiales de dosis para pacientes con insuficiencia renal, ancianos y pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosis propuestas por el titular de la autorización de comercialización concuerdan con las indicaciones. Cymevene está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad. Se facilitan estudios clínicos, datos farmacodinámicos y directrices de tratamiento para respaldar el uso de la misma dosis en adultos y adolescentes para el tratamiento y la prevención de la enfermedad por CMV.

Cymevene solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 1 hora. El elevado pH de ganciclovir puede producir una irritación grave de los tejidos si el producto se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea y la toxicidad puede aumentar si la administración intravenosa es rápida. La precaución con respecto a la necesidad de administrar Cymevene mediante perfusión intravenosa durante 1 hora y los riesgos asociados a otras vías o velocidades de administración se han incluido. Además, se ha armonizado la redacción sobre las precauciones a la hora de manejar el producto.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

No hubo discrepancias importantes entre la redacción actual en los Estados miembros individuales. Por último, se incluyeron dos contraindicaciones en esta sección con respecto a la hipersensibilidad cruzada y la lactancia.

Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia

La información sobre el embarazo y la lactancia era distinta en los Estados miembros individuales. El CHMP acordó una redacción común.

No se ha establecido la seguridad de ganciclovir en mujeres embarazadas. Sin embargo, ganciclovir se difunde fácilmente a través de la placenta humana. En estudios en animales ganciclovir se ha asociado a toxicidad reproductiva y teratogenicidad. Por lo tanto ganciclovir no se debe usar en mujeres embarazadas, salvo que una necesidad clínica de tratamiento supere el posible riesgo teratogénico para el feto.

No se sabe si ganciclovir se excreta en la leche humana, pero la posibilidad de que ganciclovir se excrete en la leche humana y cause reacciones adversas graves en el bebé lactante no se puede excluir. Por lo tanto, se deberá interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ganciclovir.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

Se presentaron también datos de seguridad y eficacia de estudios con valganciclovir en niños como relevantes para la seguridad y la eficacia de ganciclovir (el uso clínico de valganciclovir, un profármaco de ganciclovir, se ha aprobado en la UE para pacientes pediátricos que reciben un TOS para la prevención de la enfermedad por CMV). Estas adiciones a la información de seguridad se consideraron relevantes y fueron aceptadas por el CHMP.

Etiquetado

Se revisó el etiquetado durante este procedimiento y se introdujeron cambios, principalmente para adaptarse a la plantilla del QRD.

Prospecto

A los cambios en el RCP le siguieron modificaciones del prospecto. El CHMP acordó el texto final del prospecto.

CALIDAD - MÓDULO 3

El titular de la autorización de comercialización presentó una propuesta para la armonización del módulo de Calidad.

Basándose en la revisión de los datos, el CHMP aprobó un módulo 3 armonizado.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

En resumen, a partir de la evaluación de la propuesta y las respuestas del titular de la autorización de comercialización, y tras los correspondientes debates internos, el CHMP aprobó los documentos armonizados de información sobre el producto para Cymevene i.v. y denominaciones asociadas.

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- se ha evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización, a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;

Por tanto, el CHMP consideró que la relación riesgo-beneficio de Cymevene i.v. y denominaciones asociadas es favorable. El CHMP aprobó una opinión favorable recomendando la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización en el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto según se establece en el Anexo III de la opinión del CHMP para Cymevene i.v. y denominaciones asociadas.