

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Cymevene e.v. e denominazioni associate (vedere allegato I)

Il 15 settembre 2014 la Commissione europea a nome di tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di armonizzare il riassunto delle caratteristiche del prodotto nazionale, l'etichettatura e il foglio illustrativo dei medicinali, per Cymevene e.v. e denominazioni associate per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è F. Hoffman – La Roche Ltd. La procedura di deferimento è stata avviata in occasione della riunione di dicembre 2014.

Cymevene e.v. è stato approvato la prima volta nel Regno Unito il 15 giugno 1988, la sua data di registrazione internazionale (International Birth Date, IBD). L'approvazione nazionale è stata ottenuta nella maggior parte dei paesi europei. Cymevene e.v. è approvato in tutti gli Stati membri dell'UE ad eccezione della Lettonia, di Malta e della Slovenia.

Cymevene e.v. contiene ganciclovir, un analogo sintetico di 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpes-virus. I virus influenzali umani sensibili comprendono il citomegalovirus umano (CMV), l'herpes simplex virus 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), gli herpes-virus umani 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), il virus di Epstein-Barr (EBV), il virus della varicella zoster (VZV), e il virus dell'epatite B.

Cymevene e.v. viene somministrato per via parenterale con infusione endovenosa della durata di 1 ora. Il medicinale è disponibile in fiale da 10 ml come polvere per concentrato per soluzione per infusione. L'unico dosaggio disponibile è da 500 mg.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato la documentazione per sostenere sia le indicazioni terapeutiche sia la prevenzione del CMV.

Per il trattamento negli adulti, gli studi sono stati condotti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su pazienti affetti da AIDS. Dieci studi clinici sono stati condotti durante il periodo compreso tra il 1986 e il 1996 su pazienti affetti da AIDS. La maggior parte di questi studi sono stati studi in aperto controllati. Nella maggior parte degli studi è stata valutata l'efficacia di ganciclovir nelle dosi da 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg e.v. b.i.d. utilizzato per due settimane (trattamento di induzione) e poi nelle dosi di mantenimento da 5 mg/kg o da 6 mg/kg per il trattamento della retinite da CMV nei malati di AIDS. I risultati di tali studi hanno dimostrato un effetto benefico sulla progressione della malattia, sulla recidiva delle infezioni da CMV e sull'incidenza della malattia.

Il trattamento del CMV nel ricevente del trapianto di cellule staminali (SCT) e del trapianto di organo solido (SOT) è raccomandato dalle linee guida; i dati a sostegno dell'indicazione proposta sono ottenuti dalla letteratura pubblicata.

Non esistono studi sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un trattamento per il CMV nei riceventi del trapianto con cellule staminali. Varie linee guida cliniche sul trattamento consigliano un trattamento appropriato e la prevenzione del CMV nei riceventi del trapianto di cellule staminali. È stata effettuata una revisione non sistematica della diagnosi, della prevenzione e del trattamento del CMV nei riceventi del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Nei riceventi di HSCT allogenico, la revisione ha concluso che il CMV deve

essere trattato con agenti antivirali quali ganciclovir o foscarnet con 2-3 settimane di terapia di induzione seguite da 3-4 settimane di terapia di mantenimento.

Non esistono studi sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento del CMV in pazienti oncologici. Le linee guida per il trattamento¹ raccomandano l'uso di ganciclovir per la profilassi del CMV nei riceventi del trapianto allogenico di cellule staminali e nei pazienti che ricevono una terapia con alemtuzumab.

Non esistono studi sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi al trattamento per il CMV nei riceventi del trapianto con cellule staminali ma diverse linee guida cliniche sul trattamento consigliano per questi pazienti un trattamento appropriato e la prevenzione del CMV.

Per la prevenzione del CMV, ganciclovir è indicato solo nei riceventi del trapianto e nei pazienti che ricevono la chemioterapia per il cancro. Test clinici includevano solo pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che altri pazienti oncologici che ricevono la chemioterapia non richiedono sistematicamente la profilassi per il CMV ma alcuni pazienti ad alto rischio, come i pazienti asiatici, in particolare quelli che ricevono rituximab o una chemioterapia Hyper-CVAD, possono trarre vantaggio.

In pazienti affetti da AIDS la prevenzione del CMV non viene più raccomandata poiché la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha ridotto il rischio di CMV in pazienti affetti da AIDS. Prima dell'introduzione della HAART, circa il 30 % dei pazienti affetti da AIDS ha contratto la retinite da CMV, rendendo necessaria la profilassi per il CMV.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha condotto studi formali sulla popolazione di pazienti pediatrici. L'indicazione terapeutica modificata (e la posologia) per gli adolescenti a partire dai 12 anni d'età si basa sugli studi su ganciclovir non sponsorizzati dall'azienda e sulle linee guida del trattamento². I criteri di inclusione per quanto riguarda l'età dei pazienti idonei negli studi su ganciclovir sono variabili. Alcuni di questi studi sono effettuati in prevalenza sugli adulti, ma hanno incluso anche i bambini. Sebbene i dati siano scarsi la conclusione sul rischio/beneficio e sulla posologia dal punto di vista del CHMP può essere estrapolata dagli adolescenti dai 12 anni in su considerando la natura molto grave della malattia per la quale è indicato.

L'uso di ganciclovir nei riceventi pediatrici del trapianto e nei pazienti affetti da AIDS/HIV è raccomandato nelle attuali linee guida autorevoli per il trattamento. La sicurezza e l'efficacia di ganciclovir in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Dati supplementari su questa popolazione devono essere presentati in futuro attraverso l'opportuna procedura regolatoria.

Il CHMP dopo aver valutato tutti i dati attualmente disponibili ha concluso che l'indicazione terapeutica armonizzata per Cymevene e.v. deve essere modificata nel modo seguente:

Cymevene è indicato negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età per:

- *il trattamento del citomegalovirus (CMV) nei pazienti immunocompromessi;*
- *la prevenzione del CMV in pazienti con immunosoppressione indotta da farmaci (per esempio dopo il trapianto di organi o la chemioterapia per il cancro).*

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

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

² Dipartimento della Sanità e dei Servizi umani degli Stati Uniti. Gruppo di esperti scientifici sulle infezioni opportunistiche nei bambini esposti ad HIV e affetti da HIV. 2013 [citato ad aprile 2014].

Paragrafo 4.2 - Posologia e modi di somministrazione

Le informazioni armonizzate sulla posologia sono state presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazione, cioè dosaggio standard per il trattamento del CMV negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni d'età con una normale funzione renale e dosaggio standard per la prevenzione del CMV negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni d'età con una normale funzione renale che usano la profilassi o la terapia preventiva.

Vengono fornite istruzioni di dosaggio particolari per i pazienti con insufficienza renale, per gli anziani e per i pazienti pediatrici. Le raccomandazioni per il dosaggio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono in linea con le indicazioni. Cymevene è indicato per l'uso negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni d'età. Gli studi clinici, i dati farmacodinamici, e le linee guida per il trattamento sono forniti a sostegno dell'uso della stessa dose in adulti e adolescenti per il trattamento e la prevenzione del CMV.

Cymevene deve essere somministrato solo per infusione endovenosa della durata di 1 ora. L'elevato pH di ganciclovir può tradursi in una grave irritazione dei tessuti se il prodotto viene somministrato per iniezione intramuscolare o sottocutanea e la tossicità può essere incrementata se la somministrazione endovenosa è rapida. È stata raccomandata prudenza rispetto alla necessità di somministrare Cymevene per infusione endovenosa della durata di 1 ora e ai pericoli connessi con le altre vie o tassi di somministrazione. Inoltre la dicitura delle precauzioni relative all'uso del prodotto è stata armonizzata.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

Non vi erano discrepanze sostanziali tra le diciture esistenti nei singoli Stati membri. Due sono state infine le controindicazioni in questa sezione per quanto riguarda l'ipersensibilità crociata e l'allattamento al seno.

Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento

Le informazioni relative alla gravidanza e all'allattamento al seno erano diverse nei singoli Stati membri. Il CHMP ha concordato una dicitura comune.

La sicurezza di ganciclovir relativa all'uso nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Tuttavia, ganciclovir si diffonde facilmente attraverso la placenta umana. Negli studi sugli animali ganciclovir è stato associato a tossicità riproduttiva e teratogenicità. Pertanto, ganciclovir non deve essere usato nelle donne in gravidanza a meno che la necessità clinica di un trattamento della donna superi i potenziali rischi teratogeni per il feto.

Non è noto se ganciclovir sia escreto nel latte materno, ma non può essere esclusa la possibilità che ganciclovir sia escreto nel latte materno e che causi gravi reazioni avverse nei neonati allattati al seno. Pertanto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ganciclovir.

Paragrafo 4.8 – Eventi avversi

I dati relativi alla sicurezza e all'efficacia provenienti dagli studi su valganciclovir condotti sui bambini sono stati inoltre presentati come rilevanti per la sicurezza e l'efficacia di ganciclovir (l'uso clinico di valganciclovir, il profarmaco di ganciclovir, è stato approvato nell'UE per i riceventi pediatrici di trapianto di organo solido per la prevenzione del CMV.) Tali aggiunte alle informazioni sulla sicurezza sono state considerate pertinenti e sono state accettate dal CHMP.

Etichettatura

L'etichettatura è stata esaminata nel corso di tale procedura e sono state introdotte delle modifiche, principalmente in conformità con il formato QRD.

Foglio illustrativo

In seguito a tutte le modifiche inserite nel RCP sono state apportate modifiche al foglio illustrativo (FI). La dicitura finale del foglio illustrativo è stata concordata dal CHMP.

QUALITÀ – MODULO 3

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta di armonizzazione del modulo sulla qualità.

Sulla base del riesame dei dati il CHMP ha adottato un modulo 3 armonizzato.

Motivi della variazione dei termini della / e autorizzazione / i all'immissione in commercio

In conclusione, sulla base della valutazione delle proposte e delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alle discussioni del comitato, il CHMP ha adottato un insieme armonizzato di documenti relativi alle informazioni sul prodotto per Cymevene e.v. e denominazioni associate.

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica all'interno del comitato;

il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischio/beneficio di Cymevene e.v. e denominazioni associate debba essere considerato favorevole. Il CHMP ha adottato un parere positivo raccomandando la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III del parere del CHMP per Cymevenee.v. e denominazioni associate (vedere allegato I).