

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Cymevene i.v. și denumirile asociate (vezi Anexa I)

La 15 septembrie 2014, Comisia Europeană a prezentat Agenției Europene pentru Medicamente, în numele tuturor titularilor autorizațiilor de punere pe piață, o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, în scopul armonizării rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetelor și a prospectelor naționale pentru medicamentele Cymevene i.v. și denumirile asociate pentru care deținătorul autorizației de punere pe piață este F. Hoffmann – La Roche Ltd. Procedura de sesizare a fost inițiată în cursul reuniunii din decembrie 2014.

Cymevene i.v. a fost aprobat prima dată în Regatul Unit la 15 iunie 1988, aceasta fiind stabilită ca dată de naștere internațională pentru medicament. Aprobarea națională a fost obținută în majoritatea țărilor europene. Cymevene i.v. este aprobat în toate statele membre ale UE cu excepția Letoniei, a Maltei și a Sloveniei.

Cymevene i.v. conține ganciclovir, un analog sintetic al 2'-deoxiguanozinei care inhibă replicarea virusurilor herpetice. Printre virusurile umane sensibile se numără citomegalovirusul uman (HCMV), virusul herpes-simplex 1 și 2 (VHS-1 și VHS-2), virusul herpetic uman 6, 7 și 8 (VHU-6, VHU-7, VHU-8), virusul Epstein-Barr (VEB), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și virusul hepatitic B.

Cymevene i.v. se administrează parenteral prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră. Medicamentul este disponibil în flacoane de 10 ml, sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este disponibilă doar concentrația de 500 mg.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a prezentat o documentație în sprijinul ambelor indicații, de tratare și de prevenire a bolii cauzate de CMV.

Pentru tratamentul la adulți, deținătorul autorizației de punere pe piață a realizat studii pe pacienți cu SIDA. În perioada 1986-1996 s-au realizat zece studii clinice pe pacienți cu SIDA. Majoritatea au fost studii deschise controlate. În majoritatea studiilor s-a evaluat eficacitatea dozelor de ganciclovir de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg administrate intravenos de două ori pe zi timp de 2 săptămâni (tratament de inducție), iar ulterior a dozelor de întreținere de 5 mg/kg sau de 6 mg/kg, în tratamentul retinitei cu CMV la pacienții cu SIDA. Rezultatele acestor studii au demonstrat efecte benefice asupra progresiei bolii, asupra recidivei infecțiilor cu CMV și asupra incidenței bolii.

Ghidurile recomandă tratarea bolii cu CMV la pacienții care au primit transplant de celule stem (TCS) și transplant de organ solid (TOS), datele care susțin această indicație fiind obținute din literatura de specialitate publicată.

Nu există studii sponsorizate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind tratarea CMV la pacienții care au primit transplant de celule stem, însă diferite ghiduri clinice de tratament conțin recomandări privind tratarea și prevenirea adecvate ale bolii cu CMV la pacienții cu transplant de celule stem. A fost efectuată o recenzie nesistematică a diagnosticării, prevenirii și tratamentului bolii cu CMV la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH). La primitorii de TCSH alogen, recenzia a concluzionat că boala cu CMV trebuie tratată cu medicamente antivirale, de exemplu ganciclovir sau foscarnet, cu o terapie de inducție de 2-3 săptămâni urmată de terapie de întreținere de 3-4 săptămâni.

Nu există studii sponsorizate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind tratarea CMV la pacienții oncologici. Ghidurile de tratament¹ recomandă utilizarea ganciclovirului pentru profilaxia CMV la pacienții care au primit transplant alogen de celule stem și la pacienții cărora li se administrează terapie cu alemtuzumab.

Nu există studii sponsorizate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind tratarea CMV la pacienții cu transplant de celule stem, însă diferite ghiduri clinice de tratament conțin recomandări privind tratarea și prevenirea adecvată a bolii cu CMV la acești pacienți.

Pentru prevenirea bolii cu CMV, ganciclovirul este indicat numai la pacienții cu transplant și la pacienții cărora li se administrează chimioterapie împotriva cancerului. În studiile clinice au fost cuprinși numai pacienți cu afecțiuni hematologice maligne. Deținătorul autorizației de punere pe piață afirmă că, în mod obișnuit, profilaxia CMV nu este necesară la alți pacienți oncologici cărora li se administrează chimioterapie, dar ar putea fi benefică în cazul anumitor pacienți cu risc mare, de exemplu pacienți asiatici, și în special cei cărora li se administrează rituximab sau chimioterapie hiper-CVAD.

La pacienții cu SIDA, prevenirea bolii cu CMV nu mai este recomandată, deoarece terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) a redus riscul de boală cu CMV la pacienții cu SIDA. Înainte de introducerea HAART, aproximativ 30 % din pacienții cu SIDA prezentau retinită cu CMV, ceea ce făcea necesară profilaxia CMV.

Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a realizat studii oficiale la pacienți copii și adolescenți. Indicațiile terapeutice (și dozele) modificate pentru adolescenți începând cu vârsta de 12 ani se bazează pe studii pe ghiduri de tratament² privind ganciclovirul care nu au fost sponsorizate de companie. Criteriile de vârstă pentru stabilirea pacienților eligibili pentru includerea în studiile cu ganciclovir sunt variabile. Unele studii se realizează în mod predominant pe adulți, însă au inclus și copii și adolescenți. Cu toate că datele sunt rare, în opinia CHMP, ținând cont de natura foarte gravă a bolii pentru care este indicat medicamentul, dozele și concluzia privind raportul beneficiu-risc pot fi extrapolate la adolescenții cu vârsta de cel puțin 12 ani.

Utilizarea ganciclovirului la pacienții copii și adolescenți cu transplant și la pacienții cu SIDA/HIV este recomandată în ghidurile de tratament oficiale în vigoare. Siguranța și eficacitatea ganciclovirului la copiii și adolescenții cu vârsta mai mică de 12 de ani nu au fost stabilite. În viitor, pentru această populație trebuie prezentate date suplimentare prin intermediul procedurii de reglementare corespunzătoare.

După ce a evaluat toate datele disponibile în prezent, CHMP a concluzionat că indicația terapeutică armonizată pentru Cymevene i.v. trebuie modificată după cum urmează:

Cymevene este indicat la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani pentru:

- *tratarea bolii cu citomegalovirus (CMV) la pacienții imunocompromiși;*
- *prevenirea bolii cu CMV la pacienții cu imunosupresie indusă de medicamente (de exemplu, în urma transplantului de organ sau a chimioterapiei împotriva cancerului).*

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

Punctul 4.2 - Doze și moduri de administrare

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat informații armonizate privind dozele în funcție de indicație, adică doza standard pentru tratarea bolii cu CMV la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, cu funcție renală normală, și doza standard pentru prevenirea bolii

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 [citât în aprilie 2014].

cu CMV la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, cu funcție renală normală, utilizând terapia profilactică sau terapia preemptivă.

Au fost furnizate instrucțiuni privind dozele speciale pentru pacienții cu insuficiență renală, pacienții vârstnici și pacienții copii. Recomandările privind dozele propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață sunt în conformitate cu indicațiile. Cymevene este recomandat pentru utilizare la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani. Au fost furnizate studii clinice, date farmacodinamice și ghiduri de tratament în susținerea utilizării aceleiași doze la adulți și adolescenți pentru tratarea și prevenirea bolii cu CMV.

Cymevene trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră. pH-ul mare al ganciclovirului poate determina iritarea gravă a țesutului în cazul în care se administrează prin injecție intramusculară sau subcutanată, iar dacă administrarea intravenoasă este rapidă toxicitatea poate crește. Au fost furnizate atenționări privind necesitatea administrării Cymevene prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră și cu privire la pericolele asociate cu alte căi sau viteze de administrare. În plus, au fost armonizate formulările privind precauțiile de manipulare a produsului.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Nu au existat diferențe majore între formulările existente la nivelul fiecărui stat membru în parte. În final, la acest punct au fost adăugate două contraindicații privind hipersensibilitatea încrucișată și alăptarea.

Punctul 4.6 - Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Informațiile privind sarcina și alăptarea erau diferite de la un stat membru la altul. CHMP a convenit asupra unei formulări comune.

Siguranța ganciclovirului la femeile gravide nu a fost stabilită, însă ganciclovirul difuzează ușor prin placenta umană. În studiile pe animale, ganciclovirul a fost asociat cu toxicitate pentru reproducere și teratogenitate. Prin urmare, ganciclovirul nu trebuie utilizat la femeile gravide, cu excepția cazului în care necesitatea clinică a tratamentului pentru femeie depășește riscul teratogen potențial pentru făt.

Nu se știe dacă ganciclovirul se excretă în laptele matern, dar posibilitatea de a fi excretat în laptele matern și de a determina reacții adverse grave la sugar nu poate fi exclusă. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului cu ganciclovir.

Secțiunea 4.8 – Reacții adverse

Datele privind siguranța și eficacitatea obținute din studiile realizate pentru valganciclovir la copii au fost prezentate ca fiind relevante și pentru siguranța și eficacitatea ganciclovirului (utilizarea clinică a valganciclovirului, precursorul ganciclovirului, a fost aprobată în UE pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant de organ solid pentru prevenirea bolii cu CMV.) CHMP a considerat că aceste adăugiri la informațiile privind siguranța sunt relevante și au fost acceptate.

Etichetarea

În cursul acestei proceduri a fost revizuită etichetarea și au fost introduse modificări, în special pentru alinierea la modelul QRD.

Prospectul

Ca urmare a tuturor modificărilor din RCP, au fost efectuate o serie de modificări în prospect. Formularea finală a prospectului a fost convenită de CHMP.

CALITATE – MODULUL 3

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o propunere de armonizare a modulului referitor la calitate.

Pe baza evaluării datelor, CHMP a adoptat un modul 3 armonizat.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

În concluzie, pe baza evaluării propunerilor și răspunsurilor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat seturi de documente armonizate privind informațiile referitoare la produs pentru Cymevene i.v. și denumirile asociate.

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- Obiectul sesizării constă în armonizarea rezumatelor caracteristicilor produselor, a etichetelor și a prospectelor;
- Rezumatele caracteristicilor produselor, etichetele și prospectele propuse de deținătorii autorizației de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului,

în opinia CHMP, raportul beneficiu-risc pentru Cymevene i.v. și denumirile asociate este considerat favorabil. CHMP a adoptat un aviz pozitiv, prin care recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață în ceea ce privește rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, conform celor stabilite în Anexa III la avizul CHMP pentru Cymevene i.v. și denumirile asociate (vezi Anexa I).