

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Vepesid conține etoposidă, un derivat semisintetic al podofilotoxinei care rupe ADN-ul dublu catenar prin intermediul unei interacțiuni cu ADN-topoizomeraza II sau prin formarea radicalilor liberi. Vepesid este disponibil sub formă de capsule de 50 mg și 100 mg pentru administrare orală. Etoposida se utilizează în tratamentul diferitelor boli neoplazice. Prima aprobare europeană a fost acordată în NL la 29 mai 1981. Ulterior, produsul a fost aprobat în AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI și UK.

Vepesid și denumirile asociate a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) întocmită de CMDh, în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE.

Ca urmare a deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produsului menționat mai sus, la 14 octombrie 2015, Comisia Europeană a notificat CHMP/Agencia Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru Vepesid și denumirile asociate, pentru soluționarea divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizate la nivel național și pentru armonizarea în acest fel a divergențelor din informațiile referitoare la produse de pe întreg teritoriul UE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Indicațiile revizuite de la punctul 4.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) sunt:

- Cancer testicular recurent sau refractar
- Cancer pulmonar cu celule mici
- Limfom Hodgkin
- Limfom non-Hodgkin
- Leucemie mieloidă acută
- Cancer ovarian: cancer ovarian non-epitelial și cancer ovarian epitelial rezistent la platină/refractar

Referitor la dozare, toate cele 17 RCP-uri menționează la punctul 4.2 că doza orală de etoposidă capsule se bazează pe doza intravenoasă (IV) recomandată și menționează necesitatea de a lua în considerare biodisponibilitatea în momentul prescrierii, deoarece aceasta variază de la un pacient la altul. Secțiunea referitoare la dozele pentru adulți conține informații privind monoterapia, terapia combinată, schema de dozare alternativă și modificarea dozei în cazul unui număr mic de neutrofile. Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea Vepesid și a denumirilor asociate la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 de ani.

Pe baza datelor referitoare la biodisponibilitate^{[1][2]}, doza orală recomandată este de 100 până la 200 mg/m²/zi în zilele 1-5 dintr-un ciclu de 21 sau 28 de zile; sau 200 mg/m²/zi timp de trei zile (cel mai adesea zilele 1-3 sau zilele 1, 3, și 5) dintr-un ciclu de 21 sau 28 de zile.

Datele disponibile referitoare la eficacitatea etoposidei în cele trei indicații diferite se bazează în cea mai mare măsură pe studii în care etoposida a fost utilizată intravenos. S-a constatat că în cazul administrării orale, variabilitatea intraindividuală a expunerii (de exemplu între cicluri) este semnificativ mai mare decât după administrarea intravenoasă. Coeficientul de variație este de aproximativ 30% pentru administrarea orală, comparativ cu 10% pentru administrarea intravenoasă (variabilitatea interindividuală este similară după administrarea intravenoasă sau orală, și anume 30-40%).

¹ Hande KR, Krozely MG, Greco FA et al. Bioavailability of Low-Dose Oral Etoposide. J Clin Oncol 1993;11:374-377

² Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al. Cancer 1999;67:231-244.

Variabilitatea intraindividuală mai mare a expunerii poate duce la o variabilitate mai mare a relației doză-răspuns, și anume, determină o variabilitate mai mare a sensibilității pacienților față de toxicitatea asociată tratamentului de la un ciclu la altul, cu posibilitatea de a afecta eficacitatea globală a tratamentului pentru anumiți pacienți. Din acest motiv, este foarte important ca avantajele administrării pe cale orală să fie comparate cu dezavantajele unei variabilități intraindividuale mai mari a expunerii după administrarea orală, care trebuie evaluată la nivel individual. Acest aspect este mai ales relevant când pacienții sunt tratați în context curativ (de exemplu pentru cancer testicular). Din acest motiv, CHMP a convenit să includă informații suplimentare la punctele 4.2 și 4.4 pentru a informa medicii cu privire la posibilele dezavantaje ale administrării orale a etoposidei comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru pacienții cu insuficiență renală, CHMP a convenit să nu recomande reducerea dozei atunci când clearance-ul creatininei este > 50 ml/min, așa cum se susține în literatura de specialitate disponibilă^{[3][4][5][6][7]}. În cazul insuficienței renale [clearance-ul creatininei (CrCl) 15-5 ml/min] se recomandă o reducere a dozei cu 25%. Deținătorul autorizației de punere pe piață a discutat și reducerea dozei pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal (CrCl < 15 ml/min). Datele din literatura de specialitate referitoare la pacienții cu CrCl mai mic de 15 ml/min și cu dializă indică în mod clar necesitatea reducerii suplimentare a dozei pentru acești pacienți, conform analizei prezentate de Inoue et al. (2004)^[8]. Acest aspect a fost abordat printr-o avertizare la punctul 4.2 din RCP.

La punctul 4.3 Contraindicații din RCP, s-a convenit includerea hipersensibilității și a utilizării concomitente de vaccinuri vii, deoarece acestea sunt în conformitate cu recomandările RCP. Mai precis, în cazul utilizării concomitente a vaccinurilor vii, imunosupresia este o reacție adversă frecventă a etoposidei, menționată în RCP ca foarte frecventă. Alăptarea a fost inclusă ca o contraindicație, având în vedere că femeile care alăptează pot înlocui alăptarea cu produse lactate pentru a-și hrăni copilul.

Următoarele avertizări speciale și precauții de utilizare au fost armonizate la punctul 4.4, unde fuseseră deja incluse în unele sau în cele mai multe dintre RCP-urile naționale: variabilitatea intraindividuală, mielosupresia, leucemia secundară, hipersensibilitatea, reacția la locul injectării, albumina serică redusă, insuficiența renală și hepatică, sindromul de liză tumorală și potențialul mutagen.

La punctul 4.5 din RCP, interacțiunile care au fost documentate în majoritatea RCP-urilor naționale actuale au fost menținute în textul armonizat.

În ceea ce privește fertilitatea, sarcina și alăptarea de la punctul 4.6 din RCP, au fost incluse informații adresate femeilor aflate la vârsta fertilă referitor la contracepția masculină și feminină. Secțiunea referitoare la sarcină a fost revizuită în conformitate cu recomandările relevante^[9]. Referitor la alăptare, etoposida se excretă în lapte (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale), iar aceasta a fost inclusă ca o contraindicație. Textul referitor la alăptare a fost modificat corespunzător. De asemenea, CHMP a observat că etoposida poate reduce fertilitatea masculină. În această secțiune a fost inclus un text referitor la luarea în considerare a conservării spermei.

³ Kreusser W, Herrmann R, Tschope W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol*. 1982;33:223-238.

⁴ Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

⁵ Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

⁶ Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995;21:33-64.

⁷ Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients 2014*, Chapter 15, pp.251-269.

⁸ Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004)].

⁹ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

La celelalte puncte din RCP au fost introduse modificări minore. Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, după caz, însă majoritatea punctelor au rămas să fie completate la nivel național. Modificările aduse RCP-ului, atunci când au fost relevante pentru utilizator, au fost reflectate și în prospect și aprobate de CHMP.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Obiectul sesizării a constat în armonizarea informațiilor referitoare la produs;
- Informațiile referitoare la produs propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;
- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a analizat divergențele constatate în cadrul notificării pentru Vepesid și denumirile asociate, precum și în cadrul celorlalte puncte incluse în informațiile referitoare la produs;
- Comitetul a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susținerea propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la produs;
- Comitetul a convenit asupra armonizării informațiilor referitoare la produs pentru Vepesid și denumirile asociate,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la produs pentru Vepesid și denumirile asociate (vezi anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Vepesid și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.