

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Cymevene i.v. i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

W dniu 15 września 2014 r. Komisja Europejska w imieniu wszystkich podmiotów odpowiedzialnych przedstawiła Europejskiej Agencji Leków wniosek o wszczęcie arbitrażu na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu ujednoczenia narodowych dokumentów charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta, dotyczących produktu leczniczego Cymevene i.v. i nazw produktów związanych, w przypadku których podmiotem odpowiedzialnym jest F. Hoffman – La Roche Ltd. Procedura arbitrażowa została podjęta podczas posiedzenia w grudniu 2014 r.

Produkt Cymevene i.v. został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Wielkiej Brytanii w dniu 15 czerwca 1988 r., który stanowi jego międzynarodową datę pierwszego zatwierdzenia (ang. International Birth Date, IBD). W większości krajów europejskich uzyskano narodowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Produkt Cymevene i.v. jest dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE z wyjątkiem Łotwy, Malty i Słowenii.

Cymevene i.v. zawiera gancyklowir, syntetyczny analog 2'-deoksyguanozyny, który hamuje replikację wirusów opryszczki. Wrażliwe na jego działanie są ludzkie wirusy: wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki zwykłej typu 1 i -2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B.

Produkt Cymevene i.v. jest podawany pozajelitowo we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę. Produkt leczniczy jest dostępny w fiolkach o pojemności 10 ml, w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Dostępna jest jedna moc dawki 500 mg.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

Podmioty odpowiedzialne złożyły dokumentację potwierdzającą oba wskazania do leczenia i profilaktyki chorób wywoływanych przez wirusa CMV.

Jeśli chodzi o leczenie u dorosłych, podmioty odpowiedzialne przeprowadziły badania u chorych na AIDS. W okresie od 1986 do 1996 r. przeprowadzono 10 badań klinicznych z udziałem chorych na AIDS. Większość z nich stanowiły badania kontrolowane, prowadzone metodą otwartej próby. W większości z tych badań oceniano skuteczność stosowania gancyklowiru w podawanych dożylnie dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie (leczenie indukcyjne) i później w dawkach podtrzymujących 5 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u chorych na AIDS. Wyniki tych badań dowiodły korzystnego wpływu na progresję choroby, nawroty zakażeń wirusem CMV i współczynnik zachorowalności.

Leczenie chorób wywoływanych przez wirusa CMV u biorców przeszczepu komórek macierzystych (SCT) i przeszczepu narządów miękkich (SOT) jest zalecane przez wytyczne; dane potwierdzające proponowane wskazanie są uzyskiwane z opublikowanego piśmiennictwa.

Brak jest badań sponsorowanych przez podmioty odpowiedzialne, które dotyczyłyby leczenia zakażeń wirusem CMV u biorców przeszczepów komórek macierzystych. W różnych wytycznych leczenia klinicznego znajdują się wskazówki dotyczące właściwego leczenia i właściwej profilaktyki chorób wywoływanych przez wirusa CMV u biorców przeszczepów komórek macierzystych. Przeprowadzono jeden niesystematyczny przegląd diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób

wywoływanych przez wirusa CMV u biorców przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). Jeśli chodzi o biorców allogenicznego HSCT, w przeglądzie wyciągnięto wnioski, że choroby wywoływane przez wirusa CMV należy leczyć takimi lekami przeciwwirusowymi, jak gancyklowir lub foskarnet, stosując 2–3 tygodnie leczenia indukcyjnego, a następnie 3–4 tygodnie leczenia podtrzymującego.

Brak jest badań sponsorowanych przez podmioty odpowiedzialne, które dotyczyłyby leczenia zakażeń wirusem CMV u pacjentów onkologicznych. W wytycznych terapeutycznych¹ zaleca się stosowanie gancyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u biorców allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem.

Brak jest badań sponsorowanych przez podmioty odpowiedzialne, które dotyczyłyby leczenia zakażeń wirusem CMV u biorców przeszczepów komórek macierzystych, jednak w różnych wytycznych leczenia klinicznego znajdują się wskazówki dotyczące właściwego leczenia i właściwej profilaktyki chorób wywoływanych przez tego wirusa u tych pacjentów.

W profilaktyce chorób wywoływanych przez wirusa CMV gancyklowir jest zalecany wyłącznie u biorców przeszczepów i u pacjentów poddawanych chemioterapii przeciwnowotworowej. Badania kliniczne obejmowały wyłącznie pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi. Podmioty odpowiedzialne stwierdzają, że inni pacjenci onkologiczni poddawani chemioterapii nie wymagają rutynowo profilaktyki zakażeń wirusem CMV, jednak mogą z niej odnosić korzyści niektórzy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, np. pacjenci azjatyccy.

U chorych na AIDS nie zaleca się już profilaktyki chorób wywoływanych przez wirusa CMV, ponieważ wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe (HAART) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka tych chorób u chorych na AIDS. Przed wprowadzeniem HAART u około 30% chorych na AIDS rozwijało się cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, co powodowało konieczność stosowania profilaktyki zakażeń wirusem CMV.

Podmioty odpowiedzialne nie przeprowadziły formalnych badań w populacji dzieci. Zmienione wskazanie do stosowania (i zmienione dawkowanie) dotyczące młodzieży w wieku od 12 lat opiera się na badaniach oceniających gancyklowir niesponsorowanych przez firmę i na wytycznych terapeutycznych². Kryteria wiekowe włączenia pacjentów do badań nad gancyklowirem są zmienne. Niektóre z tych badań są prowadzone przede wszystkim z udziałem dorosłych, jednak włączano do nich również dzieci. Chociaż istnieje niewiele danych, w opinii CHMP wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka oraz dawkowania można ekstrapolować na młodzież w wieku 12 lat i starszą, biorąc pod uwagę bardzo ciężki charakter choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku.

W aktualnych autorytatywnych wytycznych terapeutycznych zalecane jest stosowanie gancyklowiru u pediatrycznych biorców przeszczepów i u chorych na AIDS/osób zakażonych wirusem HIV. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności gancyklowiru u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Konieczne jest złożenie w przyszłości dodatkowych danych dotyczących tej populacji w ramach odpowiedniej procedury rejestracyjnej.

Po ocenie wszystkich dostępnych obecnie danych CHMP doszedł do wniosku, że ujednolicone wskazanie do stosowania produktu Cymevene i.v. powinno uzyskać następujące, zmienione brzmienie:

Produkt Cymevene jest wskazany do stosowania u dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 lat:
- *w leczeniu chorób wywoływanych przez cytomegalowirusa (CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością;*

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 [cytowanie z kwietnia 2014 r.].

- w profilaktyce chorób wywołanych przez wirusa CMV u pacjentów z immunosupresją polekową (np. po przeszczepieniu narządu mięsznego lub po chemioterapii przeciwnowotworowej).

Należy zwrócić uwagę na oficjalne wskazówki dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwwirusowych.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Ujednolicono informacja dotycząca dawkowania została przedstawiona przez podmioty odpowiedzialne w podziale na poszczególne wskazania, tj. standardowe dawkowanie w leczeniu chorób wywołanych przez wirusa CMV u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z prawidłową czynnością nerek oraz standardowe dawkowanie w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirusa CMV u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z prawidłową czynnością nerek, stosujących profilaktykę lub leczenie wyprzedzające.

Przedstawiono również szczególne zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w podeszłym wieku i dzieci. Zalecenia dotyczące dawkowania proponowane przez podmioty odpowiedzialne są zgodne ze wskazaniami. Produkt Cymevene jest wskazany do stosowania u dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 lat. Przedstawiono badania kliniczne, dane farmakodynamiczne i wytyczne terapeutyczne, które uzasadniają stosowanie takiej samej dawki u dorosłych i młodzieży w leczeniu i profilaktyce chorób wywołanych przez wirusa CMV.

Produkt Cymevene musi być podawany wyłącznie we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę. Wysokie pH gancyklowiru może prowadzić do silnego podrażnienia tkanek, jeśli produkt zostanie podany we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym i może dojść do nasilenia jego toksyczności, jeśli podanie dożylne nastąpi szybko. Przedstawiono ostrzeżenie dotyczące konieczności podawania produktu Cymevene w infuzji dożylny trwającej 1 godzinę oraz zagrożenia związane z innymi drogami lub sposobami podawania. Dodatkowo ujednolicono brzmienie środków ostrożności podczas przygotowania leku do stosowania.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Nie stwierdzono znacznych rozbieżności w odniesieniu do obecnej treści obowiązującej w poszczególnych państwach członkowskich. Ostatecznie w tym punkcie były zawarte dwa przeciwwskazania dotyczące nadwrażliwości krzyżowej i karmienia piersią.

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią różniły się w poszczególnych państwach członkowskich. CHMP uzgodnił wspólne brzmienie.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru u kobiet w ciąży. Jednak gancyklowir szybko przenika przez ludzkie łożysko. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wywierał toksyczny wpływ na reprodukcję i wykazywał teratogenność. Dlatego gancyklowiru nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że potrzeba kliniczna leczenia kobiety przeważa nad potencjalnym ryzykiem działania teratogenego na płód.

Nie wiadomo, czy gancyklowir jest wydzielany do mleka kobiecego, jednak nie można wykluczyć możliwości jego wydzielania do mleka i wywoływania ciężkich objawów niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia gancyklowirem.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności z badań dotyczących walgancyklowiru, z uwagi na ich istotność dla bezpieczeństwa i skuteczności stosowania gancyklowiru (stosowanie kliniczne walgancyklowiru, proleku gancyklowiru, zostało zatwierdzone w UE u pediatrycznych biorców SOT w profilaktyce chorób wywoływanych przez wirusa CMV). Te uzupełnienia informacji dotyczących bezpieczeństwa zostały uznane za istotne i zostały zaakceptowane przez CHMP.

Oznakowanie

W trakcie procedury zweryfikowano oznakowanie i wprowadzono do niego zmiany, przede wszystkim w celu uzgodnienia go z szablonem QRD.

Ulotka dla pacjenta

W rezultacie zmian w ChPL zmiany wprowadzono także w ulotce dla pacjenta. Ostateczna treść ulotki dla pacjenta została zaakceptowana przez CHMP.

JAKOŚĆ – MODUŁ 3

Podmioty odpowiedzialne złożyły propozycję ujednoczenia modułu Jakość.

Na podstawie przeglądu danych CHMP zaakceptował ujednoczony moduł 3.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotów odpowiedzialnych, ich odpowiedzi, a także dyskusji wśród członków Komitetu CHMP przyjął ujednoczone zestawy dokumentów zawierających informację o produkcie, dotyczące produktu Cymevene i.v. i nazw produktów związanych.

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- niniejsza procedura arbitrażowa dotyczyła ujednoczenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta, zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne, oceniono na podstawie przedłożonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wśród członków Komitetu;

CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Cymevene i.v. i nazw produktów związanych jest korzystny. CHMP przyjął pozytywną opinię, w której zalecono zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, których dotyczą charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta, przedstawione w aneksie III do opinii CHMP dla produktu Cymevene i.v. i nazw produktów związanych (patrz aneks I).