

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Cymevene i.v. og relaterede navne (se bilag I)

Den 15. september 2014 præsenterede Europa-Kommissionen på vegne af alle indehavere af markedsføringstilladelsen en indbringelse i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for det Europæiske Lægemiddelagentur, med henblik på at harmonisere det nationale produktresumé, etikettering og indlægsseddel på lægemidlet Cymevene i.v. og relaterede navne, hvis indehaver af markedsføringstilladelsen er F. Hoffman – La Roche Ltd. Proceduren for indbringelse af sager blev påbegyndt ved mødet i december 2014.

Cymevene i.v. blev først godkendt i Det Forenede Kongerige den 15. juni 1988, hvilket markerer datoen for dets internationale godkendelse (IBD). Der blev indhentet national godkendelse i de fleste EU-lande. Cymevene i.v. er godkendt i alle EU-medlemslande, undtagen Letland, Malta og Slovenien.

Cymevene i.v. indeholder ganciclovir, en syntetisk analog til 2'-deoxyguanosin, der hæmmer replikation af herpesvirus. Følsomme menneskelige virus omfatter humant cytomegalovirus (HCMV), herpes-simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), human herpesvirus -6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicel-zoster virus (VZV) og hepatitis B virus.

Cymevene i.v. gives parenteralt ved intravenøs infusion gennem en time. Lægemidlet fås i hætteglas på 10 ml som et pulver til koncentreret infusionsvæskeopløsning. Lægemidlet er kun tilgængeligt i en styrke på 500 mg.

Produktresumé

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte dokumentation for at understøtte begge beskrivelser af behandling og forebyggelse af cytomegalovirus-sygdommen.

For behandling af voksne har indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemført undersøgelser hos patienter med AIDS. I perioden fra 1986 til 1996 blev der gennemført ti kliniske undersøgelser hos patienter med AIDS. Størstedelen af disse undersøgelser var ikke-blindede kontrollerede undersøgelser. I de fleste af undersøgelserne blev effektiviteten af ganciclovir 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i.v. b.i.d. doser anvendt i 2 uger (induktionsbehandling), og senere blev konsolideringsdoser på 5 mg/kg eller 6 mg/kg evalueret til behandling af CMV retinitis hos AIDS-patienter. Resultaterne af disse undersøgelser viste en positiv effekt på sygdommens fremskriden, tilbagefald af CMV-infektioner og tilfælde af sygdommen.

Behandling af CMV-sygdommen hos patienter, der har fået stamcelletransplantation (SCT) eller organtransplantation (SOT) anbefales i retningslinjerne, og data til at understøtte den anbefalede indikation er indhentet fra offentliggjort litteratur.

Der findes ingen undersøgelser af CMV-behandling på patienter, der har fået stamcelletransplantation, som blev sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Flere kliniske behandlingsvejledninger anbefaler en passende behandling og forebyggelse af CMV-sygdommen hos patienter, der har fået stamcelletransplantation. Der blev udført en ikke-systematisk gennemgang af CMV-sygdomsdiagnose, forebyggelse og behandling hos patienter, der havde fået hæmopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Gennemgangen konkluderede, at for allogene HSCT-patienter bør CMV-sygdommen behandles med antivirale midler, såsom ganciclovir eller foscarnet, med 2-3 ugers induktionsterapi efterfulgt af 3-4 ugers konsolidering.

Der findes ingen undersøgelser af CMV-behandling af onkologiske patienter sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Behandlingsvejledningerne¹ anbefaler at anvende ganciclovir til CMV-profylakse hos patienter, der har fået allogent stamcelletransplantation, og hos patienter der får behandling med alemtuzumab.

Der findes undersøgelser af CMV-behandling af patienter, der har fået stamcelletransplantation sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen, men flere kliniske behandlingsvejledninger anbefaler forsvarlig behandling og forebyggelse af CMV-sygdommen for denne type patienter.

Ganciclovir er kun indikeret til at forebygge CMV-sygdommen hos patienter, der har fået transplantation og hos patienter, der får kemoterapi mod cancer. De kliniske forsøg omfattede kun patienter med hæmatologisk ondartethed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bemærker, at andre onkologiske patienter, der får kemoterapi, ikke rutinemæssigt har behov for CMV-profylakse, men at visse højrisikopatienter kan have gavn af behandlingen. Dette gælder asiatiske patienter og specielt dem, der får rituximab eller hyper-CVAD-kemoterapi.

Forebyggelse af CMV-sygdommen hos AIDS-patienter anbefales ikke længere, eftersom den højaktive antiretrovirale terapi (HAART) har reduceret risikoen for CMV-sygdommen hos patienter med AIDS. Før HAART blev introduceret oplevede ca. 30 % af AIDS-patienterne retinitis med CMV, hvilket gjorde CMV-profylakse nødvendig.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke gennemført formelle undersøgelser med den pædiatriske patientpopulation. Den ændrede terapeutiske indikation (og dosering) til unge fra 12 år er baseret på undersøgelser af ganciclovir og behandlingsvejledninger, der ikke er virksomhedssponsorerede.² Inklusionskriterierne vedrørende alderen af de patienter, der kan udvælges til undersøgelser med ganciclovir, kan variere. Nogle af undersøgelserne er primært blevet gennemført med voksne, men har også omfattet børn. Selv om der kun findes sparsomme tilgængelige data, kan konklusionen på benefit/risk-forholdet og doseringen ifølge CHMP ekstrapoleres til at også omfatte unge på 12 år og derover i betragtning af sygdommens meget alvorlige natur.

Brug af ganciclovir hos pædiatriske patienter, der har fået transplantation, og patienter med AIDS/HIV, anbefales i myndighedernes aktuelle behandlingsvejledninger. Sikkerhed og virkning af ganciclovir hos patienter under 12 år er endnu ikke blevet klarlagt. Yderligere data for denne population skal i fremtiden indsendes ved at følge den relevante lovbestemte procedure.

Efter at have vurderet alle de aktuelt tilgængelige data konkluderede CHMP, at den harmoniserede terapeutiske indikation for Cymevene i.v. skal ændres som følger:

Cymevene er indikeret til voksne og unge fra 12 år til:

- *behandling af cytomegalovirus (CMV) sygdom hos immunsvækkede patienter,*
- *forebyggelse af CMV-sygdom hos patienter med medikamentel immunsuppression (som f.eks. efter organtransplantation eller kemoterapi som led i kræftbehandling).*

Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antivirale stoffer bør følges.

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 [cited April 2014].

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde de harmoniserede oplysninger om dosering pr. indikation, dvs. standarddosering til behandling af CMV-sygdom hos voksne og unge fra 12 år med normal nyrefunktion, og standarddosering til forebyggelse af CMV-sygdom hos voksne og unge fra 12 år med normal nyrefunktion, med anvendelse af profylakse eller forebyggende terapi.

Specielle indikationer om dosis til patienter med nyreinsufficiens, ældre personer og pædiatriske patienter er stillet til rådighed. Doseringsanbefalingerne, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er i overensstemmelse med disse indikationer. Cymevene er beregnet til brug hos voksne og unge fra 12 år. Kliniske undersøgelser, farmakodynamiske oplysninger og behandlingsvejledninger stilles til rådighed for at understøtte brugen af samme dosis hos voksne og unge til behandling og forebyggelse af CMV-sygdommen.

Cymevene må kun gives ved intravenøs infusion gennem én time. Ganciclovirs høje pH-værdi kan forårsage alvorlig vævsirritation, hvis produktet indgives ved intramuskulær eller subkutan injektion, og toksiciteten kan øges, hvis den intravenøse indgivelse sker hurtigt. Sikkerhedsregler vedrørende behovet for at indgive Cymevene ved intravenøs infusion gennem én time og farer forbundet med at anvende andre indgivelsesveje og -hastigheder blev stillet til rådighed. Endvidere er ordlyden af forsigtighedsforanstaltningerne ved håndtering af produktet blevet harmoniseret.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Der var ingen større afvigelser mellem ordlyden i de eksisterende udgaver anvendt i de enkelte medlemslande. To kontraindikationer blev angivet i dette afsnit vedrørende krydsallergi og amning.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Oplysninger om graviditet og amning var forskellige i de enkelte medlemslande. CHMP blev enig om en fælles ordlyd.

Sikkerheden omkring anvendelse af ganciclovir under graviditet er ikke fastlagt. Dog vil ganciclovir hurtigt sprede sig til moderkagen. I dyreforsøg blev ganciclovir kædet sammen med reproduktionstoksicitet og teratogenicitet. Derfor bør ganciclovir ikke anvendes hos gravide, medmindre det kliniske behov for behandling af disse kvinder vejer tungere end den potentielle teratogene risiko for fosteret.

Det vides ikke, hvorvidt ganciclovir udskilles i brystmælk, men risikoen for at ganciclovir udskilles med brystmælken og forårsager alvorlige skadelige reaktioner hos det ammende barn, kan ikke udelukkes. Derfor skal amning indstilles under behandling med ganciclovir.

Afsnit 4.8 – Bivirkninger

Data for sikkerhed og effektivitet fra undersøgelser med valganciclovir hos børn blev også fremlagt som relevante for sikkerhed og effektivitet ved ganciclovir (klinisk brug af valganciclovir, prodrug af ganciclovir, er blevet godkendt i EU til pædiatriske SOT-patienter til forebyggelse af CMV-sygdommen). Disse tilføjelser til sikkerhedsoplysningerne blev anset for relevante og accepteret af CHMP.

Mærkning

Under denne procedure blev mærkningen revurderet og ændringer implementeret, primært for at opnå overensstemmelse med QRD-modellen.

Indlægsseddel

Som følge af ændringerne til produktresuméet blev indlægssedlen ændret tilsvarende. Den endelige ordlyd af indlægssedlen blev godkendt af CHMP.

KVALITET – MODUL 3

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag om harmonisering af modulet vedrørende kvalitet.

Baseret på gennemgangen af data vedtog CHMP et harmoniseret Modul 3.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen(-tilladelserne)

Afsluttende, på grundlag af vurderingen af markedsføringstilladelsesindehaverens forslag og besvarelser og efter udvalgets drøftelser, vedtog CHMP et harmoniseret sæt produktinformationsdokumenter for Cymevene i.v. og relaterede navne.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF
- indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelsen, er vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget,

var CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for Cymevene i.v. og relaterede navne kan anses for at være gunstigt. CHMP vedtog en positiv udtalelse, der anbefaler ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for Cymevene i.v. og relaterede navne, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse (se bilag I).