

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Cymevene i.v. en verwante namen (zie bijlage I)

Op 15 september 2014 heeft de Europese Commissie namens alle houders van de vergunning voor het in de handel brengen aan het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG gepresenteerd voor harmonisatie van de nationale samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter van de geneesmiddelen Cymevene i.v. en verwante namen, waarvan F. Hoffman – La Roche Ltd. de vergunninghouder is. De verwijzingsprocedure werd in gang gezet tijdens de vergadering van december 2014.

Cymevene i.v. werd voor het eerst goedgekeurd in het Verenigd Koninkrijk op 15 juni 1988, de internationale geboortedatum (IBD) van het middel. In de meeste Europese landen werd nationale goedkeuring verkregen. Cymevene i.v. is in alle EU-lidstaten goedgekeurd met uitzondering van Letland, Malta en Slovenië.

Cymevene i.v. bevat ganciclovir, een synthetische analoog van 2'-desoxyguanosine dat de replicatie van herpesvirussen remt. Gevoelige humane virussen zijn onder meer het humaan cytomegalovirus (HCMV), herpes-simplexvirus type 1 en 2 (HSV-1 en HSV-2), humaan herpesvirus 6, 7 en 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), epstein-barrvirus (EBV), varicellazostervirus (VZV) en hepatitis B-virus.

Cymevene i.v. wordt parenteraal toegediend via intraveneuze infusie gedurende een periode van één uur. Het geneesmiddel is verkrijgbaar in flacons van 10 ml als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Alleen de sterkte van 500 mg is beschikbaar.

Samenvatting van de productkenmerken (SPC)

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De vergunninghouder heeft documentatie overgelegd ter ondersteuning van beide indicaties, te weten behandeling en preventie van de door CMV veroorzaakte ziekte.

Voor de behandeling van volwassenen zijn door de vergunninghouder onderzoeken uitgevoerd bij aidspatiënten. In de periode van 1986 tot 1996 zijn bij aidspatiënten tien klinische onderzoeken uitgevoerd. De meeste van deze onderzoeken waren open-label gecontroleerde onderzoeken. In de meeste van deze onderzoeken werd de werkzaamheid beoordeeld van ganciclovir in doses van 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i.v. tweemaal daags gedurende twee weken (inductiebehandeling); in een latere fase werden onderhoudsdoses van 5 mg/kg of 6 mg/kg beoordeeld voor de behandeling van CMV-retinitis bij aidspatiënten. De resultaten van deze onderzoeken lieten een gunstig effect zien op de ziekteprogressie, het opnieuw optreden van CMV-infecties en de incidentie van de ziekte.

De behandeling van door CMV veroorzaakte ziekte bij patiënten die een stamceltransplantatie (SCT) of een solide-organtransplantatie (SOT) hebben ondergaan, wordt in richtsnoeren aanbevolen; de gegevens die de voorgestelde indicatie ondersteunen, zijn afkomstig uit de gepubliceerde literatuur.

Er zijn geen door de vergunninghouder gesponsorde onderzoeken uitgevoerd naar de behandeling van CMV bij patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Diverse richtsnoeren voor klinische behandeling adviseren een passende behandeling en preventie van door CMV veroorzaakte ziekte bij patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Er werd één niet-systematische beoordeling van de diagnose, preventie en behandeling van door CMV veroorzaakte ziekte uitgevoerd bij patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie

(HSCT) hadden ondergaan. Voor patiënten die een allogene HSCT hadden ondergaan, luidde de conclusie van de beoordeling dat door CMV veroorzaakte ziekte moet worden behandeld met antivirale middelen als ganciclovir of foscarnet met een inductietherapie van twee tot drie weken gevolgd door drie tot vier weken onderhoudstherapie.

Er zijn geen door de vergunninghouder gesponsorde onderzoeken uitgevoerd naar de behandeling van CMV bij oncologiepatiënten. In de behandelrichtsnoeren¹ wordt ganciclovir aangeraden voor CMV-profylaxe bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan en bij patiënten die worden behandeld met alemtuzumab.

Er zijn geen door de vergunninghouder gesponsorde onderzoeken uitgevoerd naar de behandeling van CMV bij patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan, maar diverse richtsnoeren voor klinische behandeling adviseren bij deze patiënten een passende behandeling en preventie van door CMV veroorzaakte ziekte.

Voor de preventie van door CMV veroorzaakte ziekte is ganciclovir alleen geïndiceerd voor transplantatiepatiënten en patiënten die vanwege kanker worden behandeld met chemotherapie. In klinische onderzoeken waren alleen patiënten met een hematologische maligniteit opgenomen. De vergunninghouder geeft aan dat bij andere oncologiepatiënten die worden behandeld met chemotherapie, CMV-profylaxe niet routinematig noodzakelijk is maar dat bepaalde 'high-risk'-patiënten er baat bij kunnen hebben, zoals Aziatische patiënten en dan met name degenen die worden behandeld met rituximab of hyper-CVAD chemotherapie.

Bij aidspatiënten wordt preventie van door CMV veroorzaakte ziekte niet langer aanbevolen doordat door 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) het risico van door CMV veroorzaakte ziekte bij aidspatiënten is afgenomen. Vóór de introductie van HAART deed zich bij ongeveer 30% van de aidspatiënten CMV-retinitis voor, wat CMV-profylaxe noodzakelijk maakte.

De vergunninghouder heeft geen formele onderzoeken uitgevoerd in de pediatrische patiëntenpopulatie. De gewijzigde therapeutische indicatie (en dosering) voor adolescenten vanaf twaalf jaar is gebaseerd op niet door de firma gesponsorde onderzoeken met ganciclovir en op behandelrichtsnoeren². De inclusiecriteria voor de leeftijd van in aanmerking komende patiënten in onderzoeken met ganciclovir variëren. Enkele van deze onderzoeken worden overwegend uitgevoerd bij volwassenen, maar omvatten ook kinderen. Hoewel gegevens schaars zijn, kunnen volgens het CHMP de conclusie betreffende de baten-ricoverhouding en de dosering worden geëxtrapoleerd naar adolescenten van twaalf jaar en ouder gezien de zeer ernstige aard van de ziekte waarvoor de indicatie geldt.

In de huidige gezaghebbende behandelrichtsnoeren wordt het gebruik van ganciclovir aanbevolen bij pediatrische transplantatiepatiënten en patiënten met aids/hiv. De veiligheid en werkzaamheid van ganciclovir bij kinderen jonger dan twaalf jaar zijn niet vastgesteld. Er moeten in de toekomst voor deze populatie aanvullende gegevens worden overgelegd via de geëigende regelgevingsprocedure.

Na beoordeling van alle thans beschikbare gegevens is het CHMP tot de conclusie gekomen dat de geharmoniseerde therapeutische indicatie voor Cymevene i.v. als volgt moet worden gewijzigd:

- Cymevene is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten vanaf twaalf jaar voor de:*
- *behandeling van door cytomegalovirus (CMV) veroorzaakte ziekte bij immunogecompromitteerde patiënten;*
 - *preventie van door CMV veroorzaakte ziekte bij patiënten met geneesmiddelgeïnduceerde immunosuppressie (bijvoorbeeld na orgaantransplantatie of chemotherapie vanwege kanker).*

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].

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antivirale stoffen moeten in aanmerking worden genomen.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De geharmoniseerde informatie over de dosering werd door de vergunninghouder per indicatie gepresenteerd, d.w.z. de standaarddosering voor de behandeling van door CMV veroorzaakte ziekte bij volwassenen en adolescenten vanaf twaalf jaar met een normale nierfunctie en de standaarddosering voor preventie van door CMV veroorzaakte ziekte bij volwassenen en adolescenten vanaf twaalf jaar met een normale nierfunctie die profylaxe of preventieve therapie gebruiken.

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis, ouderen en pediatrische patiënten worden speciale doseringsinstructies verstrekt. De doseringsaanbevelingen zoals voorgesteld door de vergunninghouder zijn in lijn met de indicaties. Cymevene is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf twaalf jaar. Ter ondersteuning van het gebruik van dezelfde dosis bij volwassenen en adolescenten voor de behandeling en preventie van door CMV veroorzaakte ziekte worden klinische onderzoeken, farmacodynamische gegevens en behandelrichtsnoeren overgelegd.

Cymevene mag alleen worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende een periode van één uur. De hoge pH van ganciclovir kan leiden tot ernstige weefselirritatie als het middel wordt toegediend door intramusculaire of subcutane injectie, en de toxiciteit kan toenemen als de intraveneuze toediening snel verloopt. Er werd een waarschuwing gegeven over de noodzaak om Cymevene toe te dienen via intraveneuze infusie gedurende een periode van één uur en over de risico's gerelateerd aan andere toedieningswijzen of -snelheden. Daarbij is de formulering van de voorzorgsmaatregelen inzake de hantering van het middel geharmoniseerd.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Er bestonden geen grote discrepanties tussen de bestaande formuleringen in de afzonderlijke lidstaten. Deze rubriek bevatte uiteindelijk twee contra-indicaties met betrekking tot kruisovergevoeligheid en het geven van borstvoeding.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De informatie over zwangerschap en borstvoeding was verschillend in de afzonderlijke lidstaten. Het CHMP stemde in met een gemeenschappelijke formulering.

De veiligheid van ganciclovir voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Ganciclovir passeert bij de mens echter gemakkelijk de placenta. In dieronderzoeken ging ganciclovir gepaard met reproductietoxiciteit en teratogeniciteit. Daarom mag ganciclovir niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen tenzij de klinische noodzaak van behandeling van de vrouw opweegt tegen het potentiële teratogene risico voor de foetus.

Het is niet bekend of ganciclovir in moedermelk wordt uitgescheiden, maar de mogelijkheid dat ganciclovir in moedermelk wordt uitgescheiden en ernstige bijwerkingen veroorzaakt bij het met moedermelk gevoede kind, kan niet worden uitgesloten. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met ganciclovir.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Ook de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van met valganciclovir uitgevoerde onderzoeken bij kinderen werden gepresenteerd als zijnde relevant voor de veiligheid en werkzaamheid van ganciclovir (het klinische gebruik van valganciclovir, de prodrug van ganciclovir, is goedgekeurd in de EU voor pediatrische SOT-patiënten voor preventie van door CMV veroorzaakte ziekte). Deze toevoegingen aan de veiligheidsinformatie werden als relevant beschouwd en werden door het CHMP aangenomen.

Etikettering

Tijdens deze procedure werd de etikettering beoordeeld en werden er veranderingen ingevoerd, voornamelijk om de etikettering op één lijn te brengen met het QRD-model.

Bijsluiter

Naar aanleiding van alle veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken werden er wijzigingen in de bijsluiter aangebracht. Het CHMP stemde in met de definitieve formulering van de bijsluiter.

KWALITEIT – MODULE 3

De vergunninghouder diende een voorstel in voor harmonisatie van de kwaliteitsmodule.

Het CHMP ging op basis van de beoordeling van de gegevens akkoord met een geharmoniseerde module 3.

1. Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op grond van de beoordeling van de voorstellen en antwoorden van de vergunninghouder en na de discussies binnen het CHMP keurde het CHMP tot slot de geharmoniseerde sets van de productinformatiedocumenten voor Cymevene i.v. en verwante namen goed.

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die de vergunninghouders voorstelden, zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP,

was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van Cymevene i.v. en verwante namen gunstig is. Het CHMP stelde een positief advies vast en adviseerde de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen met betrekking tot de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals uiteengezet in bijlage III van het CHMP-advies voor Cymevene i.v. en verwante namen (zie bijlage I).