

BIJLAGE I

**LIJST MET DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER EN VERGUNNINGHOUDER
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Denemarken	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ierland		Vantas	50 mg	Implantaat	Subcutaan	50 mg
Duitsland		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ierland	Vantas	50 mg	Implantaat	Subcutaan	50 mg
Ierland		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ierland	Vantas	50 mg	Implantaat	Subcutaan	50 mg
Italië		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ierland	Vantas	50 mg	Implantaat	Subcutaan	50 mg
Spanje		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ierland	Vantas	50 mg	Implantaat	Subcutaan	50 mg
Verenigd Koninkrijk		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ierland	Vantas	50 mg	Implantaat	Subcutaan	50 mg

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN VANTAS (zie bijlage I)

Vroeg in zijn natuurlijke cyclus is prostaatkanker androgeenafhankelijk. Later in het klinische verloop is hij androgeenonafhankelijk en ongevoelig voor hormoontherapie. Maar zelfs in zijn androgeenonafhankelijke toestand bevat prostaatkanker meestal subpopulaties van cellen die androgeenafhankelijk zijn. Op basis van deze beperkte gegevens is permanente androgeensuppressie bij mannen met androgeenonafhankelijke prostaatkanker (AIPC) thans de gebruikelijke behandeling. In het verleden werd testosteronsuppressie uitgevoerd door middel van bilaterale orchidectomie (chirurgische castratie). De laatste twee decennia wordt de injectie van langwerkende luteïniserend-hormoonvrijmakende hormoonagonisten (LHRH-agonisten) toegepast om androgeenablatie te bereiken. In principe komt het er bij een androgeendeprivatietherapie op aan dat zo laag mogelijke concentraties van serumtestosteron worden verkregen om de stimulatie van prostaatkankercellen tot een minimum te herleiden. Concentraties van serumtestosteron die overeenkomen met castratieniveaus zijn over het algemeen vastgesteld op minder dan 50 ng/dl (1,7 nmol/l), rekening houdend met de bekende variabiliteit van waarden in referentielaboratoria. Het bereiken van castratieniveaus van testosteron is een aanvaardbaar surrogaateindpunt bij hormoongevoelige gevorderde prostaatkanker, dat kan worden vertaald in minder pijn ten gevolge van botmetastasen, verbetering van de urinestroom, en in sommige gevallen vertraging van de tumorprogressie, hoewel een duidelijk overlevingsvoordeel niet is aangetoond. Androgeenablatie wordt beschouwd als een palliatieve behandeling. Bovendien is de vermindering van testosteron tot castratieniveaus in 2004 door het CHMP aanvaard als een geldig surrogaat voor klinische werkzaamheid bij gevorderde prostaatkanker, als onderdeel van een wetenschappelijk advies van het SAWP. Bijgevolg is het gedocumenteerde farmacologische eindpunt van minder dan 50 ng serumtestosteron/dl, gedocumenteerd voor Vantas in de studies 302 en 301 en in de langetermijnnextensie van studie 301, een aanvaardbaar primair eindpunt voor de werkzaamheid bij patiënten met gevorderde prostaatkanker.

Met een werkzaamheid van 98-100% in het verminderen van serumtestosteron zijn bijkomende onderzoeken met een actief vergelijkingsmiddel overbodig en dus niet nodig. Er zou een andere LHRH-agonist kunnen worden gebruikt, maar dit heeft geen zin gezien de door de aanvrager voorgelegde meta-analyse en gezien het feit dat orchidectomie niet aanvaardbaar is als er omkeerbare methoden beschikbaar zijn, DES verouderd is en niet-steroïde anti-androgenen minder werkzaam kunnen zijn als ze als monotherapie worden gebruikt.

De veiligheidsdatabase lijkt beperkt te zijn, maar er hebben zich geen onverwachte veiligheidsproblemen voorgedaan tijdens het Amerikaanse toezicht na het in de handel brengen en ook niet tijdens de onderzoeken. De gegevens van de langetermijnnextensie van studie 301 ondersteunen een langetermijnveiligheid van twee jaar of meer voor met Vantas behandelde patiënten. Er dient een onderscheid te worden gemaakt tussen de veiligheidsaspecten van een androgeensuppressietherapie in het algemeen en de (lokale) veiligheid van dit geneesmiddel. De veiligheid van androgeensuppressie is bekend en deze behandeling vereist geen verdere informatie. De lokale veiligheid van Vantas is voldoende onderzocht en meer vergelijkende studies zijn niet nodig. Het voorstel van de aanvrager/vergunninghouder om vijf uit de geneesmiddelenbewaking voortvloeiende veiligheidsbedenkingen in het risicobeheerplan op te nemen, wordt onderschreven (twee ervan houden specifiek verband met de unieke samenstelling van Vantas, terwijl de overige drie betrekking hebben op klasse-effecten: expulsijs, cellulitis, flare, osteoporose en QT-verlenging).

Tot besluit is het CHMP het ermee eens dat de door de aanvrager voorgelegde antwoorden aangeven dat de problemen opgelost zijn. Vantas is een nieuwe LHRH-agonist en deze farmacologische klasse is meer dan 20 jaar geleden geïntroduceerd voor de behandeling van gevorderde prostaatkanker. Niets wijst erop dat de leden van deze klasse verschillen qua werkzaamheid en veiligheid, en Vantas lijkt in dat opzicht geen uitzondering te zijn. De gegevens van de *langetermijnnextensie van studie 301* betreffende werkzaamheid en veiligheid ondersteunen zowel de werkzaamheid als de veiligheid op

lange termijn voor patiënten die gedurende twee jaar of meer een palliatieve behandeling van gevorderde prostaatkanker met een histrelinimplantaat krijgen. Het CHMP vraagt dat, overeenkomstig het voorstel van de aanvrager/vergunninghouder, de vijf uit de geneesmiddelenbewaking voortvloeiende veiligheidsbedenkingen worden opgenomen in het hierboven vermelde risicobeheerplan.

Het CHMP heeft geadviseerd om de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter de definitieve versies zijn die zijn bereikt tijdens de coördinatiegroepprocedure vermeld in bijlage III, toe te kennen voor Vantas.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product (SPC), de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die werden opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.