

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Vepesid bevat etoposide, een semisynthetisch derivaat van podofyllotoxine dat dubbelstrengs DNA breekt door middel van interactie met DNA-topoisomerase II of door de vorming van vrije radicalen. Vepesid is verkrijgbaar in de vorm van capsules van 50 mg en 100 mg voor oraal gebruik. Etoposide wordt gebruikt voor de behandeling van verscheidene neoplastische ziekten. Het middel kreeg voor het eerst Europese goedkeuring in NL op 29 mei 1981. Daarna werd het goedgekeurd in AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI en UK.

Vepesid en verwante namen komt voor op de lijst met producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de CMD(h), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG.

Vanwege de uiteenlopende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de toelating van het bovengenoemde product, stelde de Europese Commissie het CHMP/Europees Geneesmiddelenbureau op 14 oktober 2015 in kennis van een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor Vepesid en verwante namen om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatie weg te nemen en zo deze productinformatie in de hele EU te harmoniseren.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De gewijzigde indicaties in rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) zijn:

- recidiverende of refractaire testiskanker;
- kleincellige longkanker;
- hodgkinlymfoom;
- non-hodgkinlymfoom;
- acute myeloïde leukemie;
- ovariumkanker: niet-epitheliale ovariumkanker en platinaresistente/refractaire epitheliale ovariumkanker.

Wat betreft de dosering staat in alle 17 SPC's in rubriek 4.2 dat de orale dosis van etoposidecapsules is gebaseerd op de aanbevolen intraveneuze (i.v.) dosis en dat bij het voorschrijven rekening moet worden gehouden met de biologische beschikbaarheid omdat deze per patiënt verschilt. Het gedeelte over dosering voor volwassenen bevat details over monotherapie, combinatietherapie, een alternatief doseringsschema en doseringsaanpassingen voor een laag aantal neutrofielen. De veiligheid en werkzaamheid van Vepesid en verwante namen bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Op basis van gegevens over biologische beschikbaarheid^{[1][2]} is de aanbevolen orale dosis 100 tot 200 mg/m²/dag op dag 1-5 in een cyclus van 21 of 28 dagen; of 200 mg/m²/dag op drie dagen (gewoonlijk dag 1-3 of dag 1, 3 en 5) in een cyclus van 21 of 28 dagen.

De beschikbare werkzaamheidsgegevens voor etoposide in de verschillende indicaties zijn grotendeels gebaseerd op studies waarin etoposide intraveneus werd gebruikt. Er is gebleken dat met orale toediening de intra-individuele variabiliteit in blootstelling (d.w.z. tussen cycli) aanzienlijk groter is dan na intraveneuze toediening. De variatiecoëfficiënt is ongeveer 30% voor orale toediening, tegen 10% voor intraveneuze toediening (de intra-individuele variabiliteit is vergelijkbaar na intraveneuze of orale toediening, namelijk 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.

Een verhoogde intra-individuele variabiliteit in blootstelling kan leiden tot een grotere variabiliteit in de dosis-responsrelatie, wat inhoudt dat het leidt tot een grotere variabiliteit in gevoeligheid van de patiënt voor behandelingsgerelateerde toxiciteit van cyclus tot cyclus en bij sommige patiënten mogelijk van invloed is op de algehele werkzaamheid van de behandeling. Om deze reden is het van cruciaal belang dat de voordelen van de orale toedieningsweg zorgvuldig worden afgewogen tegen de nadelen van de grotere intra-individuele variabiliteit in blootstelling na orale toediening, en dit dient van geval tot geval te worden beoordeeld. Dit is met name relevant als patiënten curatief worden behandeld (bijv. voor testiskanker). Om deze reden kwam het CHMP overeen extra informatie in rubriek 4.2 en 4.4 op te nemen om artsen op de hoogte te stellen van de mogelijke nadelen van orale versus intraveneuze toediening van etoposide.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kwam het CHMP overeen dat dosisverlaging niet wordt aanbevolen bij een creatinineklaring > 50 ml/min, zoals ondersteund door de beschikbare literatuur^{[3][4][5][6][7]}. Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CrCl) 15-5 ml/min) wordt een dosisverlaging van 25% aanbevolen. De houder van de handelsvergunning besprak ook een dosisverlaging voor patiënten met nierziekte in het eindstadium (CrCl < 15 ml/min). De gegevens in de literatuur voor patiënten met een CrCl van minder dan 15 ml/min die dialyseren wijzen er sterk op dat verdere dosisverlaging bij deze patiënten noodzakelijk is, zoals beoordeeld door Inoue *et al.* (2004)^[8]. Door middel van een waarschuwing in rubriek 4.2 van de SPC is hieraan aandacht gegeven.

In rubriek 4.3 van de SPC, Contra-indicaties, zijn de opname van overgevoeligheid en gelijktijdig gebruik van levende vaccins goedgekeurd aangezien ze in overeenstemming zijn met de SPC-richtlijnen. In het bijzonder is voor het gelijktijdige gebruik van levende vaccins immunosuppressie een vaak voorkomende bijwerking van etoposide die in de SPC wordt vermeld als zeer vaak voorkomend. Borstvoeding is opgenomen als contra-indicatie omdat vrouwen die borstvoeding geven borstvoeding kunnen vervangen door zuivelproducten om hun kind te voeden.

De volgende speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik zijn in rubriek 4.4 geharmoniseerd, waar ze al in enkele of de meeste nationale SPC's waren opgenomen: intra-individuele variabiliteit, myelosuppressie, secundaire leukemie, overgevoeligheid, reactie op de injectieplaats, laag serumalbumine, verminderde nier- en leverfunctie, tumorlyssyndroom en mutageniteit.

In rubriek 4.5 van de SPC zijn de interacties die in het merendeel van de huidige nationale SPC's waren beschreven gehandhaafd in de geharmoniseerde tekst.

Met betrekking tot Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, rubriek 4.6 van de SPC, werd voor vrouwen die zwanger kunnen worden informatie opgenomen met betrekking tot anticonceptie bij mannen en vrouwen. De rubriek Zwangerschap is gewijzigd in overeenstemming met de relevante richtlijn^[9]. Wat betreft borstvoeding: etoposide wordt in de melk uitgescheiden (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale) en borstvoeding is daarom opgenomen als contra-indicatie. De tekst over borstvoeding is dienovereenkomstig gewijzigd. Het CHMP merkte

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

⁴ Arbus 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, blz. 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).

ook op dat etoposide de mannelijke vruchtbaarheid kan doen verminderen. In deze rubriek is een tekst opgenomen dat het opslaan van sperma kan worden overwogen.

Er werden kleine wijzigingen opgenomen in de overige rubrieken van de SPC. De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen, voor zover relevant, consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd. De veranderingen in de SPC, die door het CHMP werden onderschreven, werden ook weergegeven in de bijsluiter, voor zover ze relevant waren voor de gebruiker.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- de basis voor de verwijzing was de harmonisatie van de productinformatie;
- de productinformatie die de vergunninghouders hebben voorgesteld, is beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;
- het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG bestudeerd;
- het Comité heeft de verschillen die zijn geïdentificeerd in de kennisgeving voor Vepesid en verwante namen bestudeerd, evenals de overige rubrieken van de productinformatie;
- het Comité heeft alle gegevens beoordeeld die door de houder van de handelsvergunning zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie;
- het Comité heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Vepesid en verwante namen;

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III voor Vepesid en verwante namen (zie bijlage I).

Het CHMP concludeerde daarom dat de baten-risicoverhouding van Vepesid en verwante namen gunstig blijft, behoudens doorvoering van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.