

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ, ЗАЯВИТЕЛ/И В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на</u> <u>активното вещество</u> <u>в дозова единица,</u> <u>в%, за даден обем</u> <u>или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Белгия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Дания	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Ribomustin	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Финландия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Ribomustin	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Франция	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Германия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Ирландия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

<u>Страна-членка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на</u> <u>активното вещество</u> <u>в дозова единица,</u> <u>в%, за даден обем</u> <u>или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Италия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Ribomustin	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Люксембург	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Норвегия	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Полша	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Испания	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Levact	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Обединено кралство	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Германия	Ribomustin	2,5 mg/ml	Прах за концентрат за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА LEVAST И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Levact съдържа бендамустин (*bendamustine*) – алкилиращ антитуморен агент, чието действие е да нарушава функциите на ДНК матрицата, синтеза и поправката на ДНК. Бендамустин е клинично използван в ГДР от 1971 г. като антинеопластичен агент и поради това в Германия има значителен клиничен опит с бендамустин. През ноември 2007 г. е подадено заявление по децентрализираната процедура за следните три показания: лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия (CLL), лечение от първа линия на напреднали индолентни неходжкинови лимфоми (NHL) при пациенти, рефрактерни на лечение с ритуксимаб, и напреднал мултиплен миелом (MM). В хода на процедурата всички участващи държави-членки постигат съгласие относно показанието за хронична лимфоцитна левкемия, но не и относно показанията мултиплен миелом и напреднали индолентни неходжкинови лимфоми. Няколко засегнати държави-членки повдигат въпроси за потенциалните сериозни рискове за общественото здраве във връзка с ефикасността на лекарствения продукт при тези показания и изразяват мнението, че не е доказана по-добра ефикасност в сравнение с ефикасността на добре установените схеми на химиотерапия, препоръчвани в международните насоки. Вследствие СНМР е сезиран по въпроса.

Ефикасност на бендамустин при мултиплен миелом (MM)

Заявителят предоставя данни от проспективно, многоцентрово, рандомизирано, контролирано главно изпитване, което сравнява ефикасността на химиотерапия от първа линия с бендамустин и преднизон (BP) с терапия с мелфалан и преднизон (MP) при нелекувани пациенти с мултиплен миелом. Основните критерии са време до неуспех на лечението (TTF), а второстепенните – преживяемост, степен на преживяемост след 2 години, степен и продължителност на ремисията, токсичност, качество на живот и кръстосана резистентност. Пациентите в групата с бендамустин и преднизон показват по-дълго време до неуспех на лечението (14 спрямо 9 месеца) и по-висок процент на пълна ремисия (32% спрямо 11%). Съгласно насоките на СНМР за оценка на противоракови лекарствени продукти при хора (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) основният критерий на време до неуспех на лечението не позволява оценка на ефикасността. Поради това заявителят предоставя допълнително изчисляване на преживяемостта без прогресия (PFS), което показва предимство за рамото с бендамустин и преднизон (15 спрямо 12 месеца), но на границата на статистическата значимост. Само общата степен на повлияване (ORR) и степените на пълна ремисия са по-високи при рамото с бендамустин и преднизон. Въпреки че продължителността на ремисията е по-дълга в рамото с бендамустин и преднизон (18 спрямо 12 месеца), общата преживяемост е подобна (35 спрямо 33 месеца). Проспективно планираният подгрупов анализ при пациенти на възраст над 60 години показва предимство на бендамустин и преднизон над мелфалан и преднизон по отношение на времето до неуспех на лечението (14 спрямо 9 месеца), а също и по отношение на преживяемостта без прогресия (18 спрямо 11 месеца). Заявителят представя последователни сходни резултати за пациенти над 65 години и осигурява доклади на случаи на продължително лекувани и като цяло рефрактерни на лечението пациенти с мултиплен миелом, които биха могли да бъдат спасени с комбинирана терапия с бендамустин. В заключение заявителят отбелязва характерните профили на невротоксичност на наскоро разрешени лекарства и подчертава липсата на припокриване и утвърден профил на токсичност за бендамустин (липсва невротоксичност) при пациентите, за които лечението с талидомид или бортезомиб е неподходящо.

СНМР отбелязва методологичните и процедурните недостатъци на представените проучвания, както и факта, че основният критерий и ретроспективното изчисляване на преживяемостта без прогресия с право са обект на критики, но не смята, че контролната група е лекувана недостатъчно. СНМР се съгласява, че режимът с бендамустин и преднизон е свидетелство за

ефективност при мултиплен миелом, както е показано от по-дългата средна преживяемост без прогресия и времето до неуспех на лечението в сравнение с рамото с мелфалан и преднизон. Резултатите в подгрупите от пациенти над 60 или 65 години са съвместими и в клиничната практика бендамустин в комбинация с преднизон се препоръчва понастоящем при пациенти над 80 години от Германското онкологично дружество. Това потвърждава, че ефикасността на бендамустин не се отрича поради опасения за безопасност сред по-немоощните пациенти. Доказателства в подкрепа на ефикасността на бендамустин могат също да бъдат получени от високия процент на пълна ремисия, все по-важен критерий при мултиплиения миелом. В становището на СНМР предложеното ограничено показание ясно описва доста малка група пациенти, които не могат да се възползват от наскоро въведените по-добри схеми МРТ (мелфалан, преднизон и талидомид) или MTV (мелфалан, топотекан и VP-16 фосфат), включително талидомид или бортезомиб. Това ще ограничи риска от недостатъчно лечение при пациенти, които ще имат полза от тези лечения или лечение с висока интензивност. СНМР се съгласява, че последните десетилетия на клинична употреба са показали много ниска невротоксичност на бендамустин.

Ефикасност на бендамустин при ритуксимаб-рефрактерен неходжкинов лимфом (NHL)

Заявителят представя основно и подкрепящо неконтролирано изпитване в подкрепа на това показание, заедно с протокол и предварителни данни за друго неконтролирано изпитване с подобен дизайн. Освен това заявителят предлага да извърши сравнително проучване след одобрение при ритуксимаб-рефрактерни пациенти (бендамустин се сравнява с най-добрия избор според изследователя). Общите основни критерии в двете изпитвания са общият процент на повлияване и продължителността на отговора. Ефикасността на ритуксимаб-рефрактерен неходжкинов лимфом се подкрепя от 75% обща степен на повлияване (ORR), 58% частичен отговор и 14% пълен отговор (CR), със средна продължителност на отговора от 40,14 седмици. Подгруповите анализи на общата степен на повлияване, процентът заболявания и резултатите за преживяемост без прогресия показват общи еднородни резултати. В допълнение се наблюдава намаляване на туморната маса с над 50% при 78% от пациентите от подкрепящото проучване, което предполага вероятна клинична полза за тази група. Заявителят представя резюме на окончателния анализ на проучването на лечение от първа линия, сравняващо комбинацията бендамустин-ритуксимаб (B-R) с R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, хидроксидоанурубицин (адриамицин), онковин (винкристин) и преднизон), което позволява да се направи заключение за приноса на бендамустин спрямо CHOP. Изпитването обхваща 549 пациенти и общата степен на повлияване е сходна в двете групи (93,8% спрямо 93,5%). Честотата на пълно повлияване е значително по-висока за групата на бендамустин-ритуксимаб (40,1 спрямо 30,8%), преживяемостта без прогресия е по-висока (54,8 спрямо 34,8 месеца) и коефициентът на риск (HR) е 0,5765. Според заявителя високата ефикасност е постигната с по-ниска токсичност. Освен това заявителят отбелязва, че понастоящем е одобрена само една радиоимунотерапия за пациенти, рефрактерни на лечение с ритуксимаб, сравнявайки специфичните изисквания за допустимост и сложните условия за прилагане на тази терапия спрямо лекотата на приложение на бендамустин и добре познатите му показатели за безопасност. Накрая, заявителят обсъжда пречките, свързани с извършване на рандомизирано проучване, подходящо за доказване на текущото приложение, както и избора на подходящ основен критерий, и повдига въпроса за въздействието на ограниченията на единствената налична към момента възможност за лечение на пациенти, рефрактерни на лечение с ритуксимаб (бритумомаб тиуксетан), за набирането на пациентите и етичните съображения при сравняването с най-добрия избор според изследователите. Въпреки че в едно рандомизирано проучване преживяемост без прогресия е най-добрият основен критерий при обща степен на повлияване като второстепенен критерий, това би изисквало твърде голям брой пациенти за потвърдителен подход. В заключение, заявителят признава, че може да е необходимо рандомизирано проучване в случай на недостатъчни общи доказателства за ефикасността или неясни показатели за безопасност, но че за бендамустин показателите за безопасност са ясни и ефикасността се подкрепя от дълъг клиничен опит.

СНМР счита, че дългият клиничен опит, добре установените показатели за безопасност с поносима токсичност и обещаващите резултати, представени в подадените изпитвания, подкрепят употребата на бендамустин при популация, която се нуждае от допълнителни възможности за лечение. Заявителят представя също доклад от допълнително неконтролирано проучване, проведено в Япония, при което общите резултати са съвместими с предишните данни. Продължителното повлияване може да бъде свързано с полза за пациента от клинично значимо намаляване на тежестта на заболяването (повече от 50% намаляване на измеримото заболяване при 78% от пациентите). СНМР се съгласява с трудностите, представени от заявителя, макар да счита, че при липсата на контролни данни превъзходството на бендамустин е само предполагаемо. Що се отнася до проучването StiL, СНМР счита, че независимо че единично проучване не трябва да бъде основание за промяна на терапевтичните критерии по отношение на лечението от първа линия, данните показват превъзходство на бендамустин над наложения комбиниран химиотерапевтичен режим (всеки в комбинация с ритуксимаб), което ясно обосновава употребата на бендамустин и при условия на рефрактерност към лечението. СНМР отбелязва предложението на заявителя за извършване на рандомизирано изпитване, сравняващо бендамустин с най-доброто лечение според изследователя и счита, че подобно проучване ще даде ценна информация за относителната ефикасност и безопасност в сравнение с използваните към момента възможности за лечение. Като отбелязва ангажимента от страна на заявителя да изпълни това проучване след одобряването, СНМР счита, че предоставените данни са достатъчни за това ограничено показание, въпреки че не отговарят на критериите на „Насоките за оценка на противораковите лекарствени продукти при хора“.

Заключение

СНМР разглежда представените проучвания и оценява ролята на бендамустин при хронична лимфоцитна левкемия, мултиплен миелом и ритуксимаб-рефрактерни неходжкинови лимфоми. Качеството на представените изпитвания е различно, по-специално по отношение на показания, за които е вече известно, че продуктът е ефективен, например мултиплен миелом, където дизайнът на проучванията е слаб в сравнение с настоящите стандарти. Въпреки това липсата на ИСН-съвместими данни за ефикасност се компенсира с добре установени показатели за безопасност с очаквана и поносима токсичност. Освен това показателите за безопасност на бендамустин, представени в Кратката характеристика на продукта, са в съответствие с предишния опит. Поради това СНМР счита, че съотношението полза-риск е положително за всички заявени показания, макар и с различна степен на сигурност. За мултиплен миелом дългогодишната употреба на бендамустин надвишава липсата на ясни данни за ефикасност в специфичната подгрупа на популацията пациенти. По отношение на показанието ритуксимаб-рефрактерни неходжкинови лимфоми липсата на контролни данни е допустимо, доколкото текстът на показанието ясно отразява рефрактерното естество на заболяването. Въпреки това становището на СНМР е, че трябва да се извърши подкрепящо проучване, сравняващо бендамустин с най-доброто лечение според изследователя, като се използват данни за време до събитие (time-to-event-data) като задължение след одобряването. Въз основа на представените данни и с оглед на адекватните ангажименти СНМР счита за възможно одобрението на посочените показания.

В заключение, СНМР приема следните показания:

„Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия (стадий В и С по Binet) при пациенти, за които комбинираната химиотерапия с флударабин е неподходяща.

Като монотерапия при пациенти с индолентни неходжкинови лимфоми с прогресия на заболяването по време или в рамките на 6 месеца след лечение с ритуксимаб или режим, съдържащ ритуксимаб.

Лечение от първа линия на мултиплен миелом (стадий II с прогресия или стадий III по Durie-Salmon) в комбинация с преднизон при пациенти на възраст над 65 години, които не са подходящи за автологна трансплантация на стволови клетки и които имат клинично

изявена невропатия по време на диагнозата, изключваща прилагането на лечение с талидомид или бортезомиб. “

ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

Като се има предвид, че

- представената информация е достатъчна, за да се направи заключение за положително съотношение полза-риск за съответните показания, макар и с различна степен на сигурност,
- липсата на ИСН-съвместими данни за ефикасност се компенсира с добре установени показатели за безопасност, с очаквана и поносима токсичност, които са коректно отразени в предложената информация за продукта,
- ангажиментът на заявителя да извърши сравнително проучване след получаване на разрешение за употреба при пациенти, рефрактерни на предходно лечение с ритуксимаб, се приема за задоволителен,

СНМР препоръчва издаване на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават същите като окончателните версии, получени по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III за Levact и сродни имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Валидната понастоящем Кратка характеристика на продукта, опаковката и листовката са окончателните текстове, постигнати по време на процедурата на Координационната група.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, гарантират, че притежателите на разрешения за употреба са изпълнили следните условия:

ПРУ ще извърши, като ангажимент след разрешаването, сравнително рандомизирано многоцентрово фаза 3 проучване, изследващо ефикасността на бендамустин при лечение на пациенти с индолентен ритуксимаб-рефрактерен неходжкинов лимфом.