

## **PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,  
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ V ČLENSKÝCH STÁTECH**

| <b><u>Členský stát<br/>EU/EHP</u></b> | <b><u>Žadatel</u></b>                                                         | <b><u>Smyšlený název</u></b>                                                              | <b><u>Koncentrace</u></b> | <b><u>Léková forma</u></b>                  | <b><u>Způsob podání</u></b> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| Rakousko                              | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact 2.5 mg/ml Pulver für<br>ein Konzentrat zur<br>Herstellung einer<br>Infusionslösung | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Belgie                                | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact                                                                                    | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Dánsko                                | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Ribomustin                                                                                | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Finsko                                | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Ribomustin                                                                                | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Francie                               | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact                                                                                    | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Německo                               | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact                                                                                    | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Irsko                                 | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact                                                                                    | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |
| Itálie                                | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Ribomustin                                                                                | 2,5 mg/ml                 | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání         |

|                |                                                                               |            |           |                                             |                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|---------------------------------------------|---------------------|
| Lucembursko    | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact     | 2,5 mg/ml | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání |
| Norsko         | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact     | 2,5 mg/ml | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání |
| Polsko         | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact     | 2,5 mg/ml | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání |
| Španělsko      | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Levact     | 2,5 mg/ml | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání |
| Velká Británie | Astellas Pharma GmbH<br>Georg-Brauchle-Ring 64-66<br>80992 München<br>Německo | Ribomustin | 2,5 mg/ml | Prášek pro koncentrát pro<br>infuzní roztok | Intravenózní podání |

**PŘÍLOHA II**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LEVACT A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Levact obsahuje bendamustin, alkylační protinádorovou látku, která působí prostřednictvím narušení funkce matice DNA a syntézy a opravy DNA. Od roku 1971 se v Německé demokratické republice bendamustin používá klinicky jako protinádorový lék, a proto má Německo s tímto lékem značné klinické zkušenosti. V listopadu 2007 byla podána žádost o decentralizovaný postup pro tyto tři indikace: léčba první linie chronické lymfocytární leukemie (CLL), léčba první linie pokročilých indolentních non-Hodgkinových lymfomů (NHL) u pacientů nereagujících na léčbu rituximabem a pokročilého mnohočetného myelomu (MM). Během tohoto postupu se všechny zúčastněné členské státy shodly na indikaci přípravku u CLL, avšak nedokázaly se shodnout ohledně indikací u MM a NHL. Vzhledem k tomu, že ve srovnání s dobře známou účinností chemoterapeutických režimů, které jsou uvedeny v mezinárodních doporučeních, nebyla stejná nebo vyšší účinnost tohoto přípravku prokázána, vyjádřilo mnoho dotčených členských států obavy týkající se případného závažného rizika pro veřejné zdraví s ohledem na účinnost léčivého přípravku v těchto indikacích. Řízení bylo následně postoupeno výboru CHMP,

#### Účinnost bendamustinu u mnohočetného myelomu (MM)

Žadatel poskytl údaje z hlavní, prospektivní, multicentrické, randomizované, kontrolované studie, která porovnávala účinnost chemoterapie první linie s bendamustinem a prednisonem (BP) s léčbou melfalanem a prednisonem (MP) u pacientů, kteří předtím nebyli léčeni pro mnohočetný myelom. Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby a sekundárním cílovým ukazatelem doba přežití, míra přežití po dvou letech, míra a doba trvání remise, toxicita, kvalita života a zkřížená rezistence. U pacientů v BP skupině byla zaznamenána delší doba do selhání léčby (14 měsíců oproti 9) a vyšší procento úplné remise (32 % oproti 11 %). Podle doporučení výboru CHMP, které se týká protinádorové léčby (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), neumožňuje doba do selhání léčby jako primární cílový ukazatel hodnocení účinnosti. Žadatel proto předložil retrospektivní výpočet přežití bez známek progresu, který prokázal s hraniční statistickou významností lepší výsledky v BP skupině (15 měsíců oproti 12). V BP skupině byly vyšší pouze hodnoty míry celkové odpovědi na léčbu a procenta úplné remise. Ačkoliv v BP skupině byla doba trvání remise delší (18 měsíců oproti 12), míra celkového přežití dosahovala podobných hodnot (35 měsíců oproti 33). Prospektivně navržená analýza podskupiny u pacientů starších 60 let prokázala u léčby BP ve srovnání s léčbou MP lepší výsledky, co se týče doby do selhání léčby (14 měsíců oproti 9), a rovněž ohledně přežití bez známek progresu (18 měsíců proti 11). Žadatel předložil odpovídající podobné výsledky pro pacienty starší 65 let a rovněž předložil zprávy o obtížně léčitelných pacientech s MM, kteří předtím podstoupili intenzivní léčbu a které bylo možné zachránit kombinovanou terapií s bendamustinem. Žadatel nakonec poukázal na profily neurotoxicity charakteristické pro nedávno schválené léky a zdůraznil nepřekrývající se a dobře stanovený profil toxicity bendamustinu (žádné známky neurotoxicity) u pacientů, u kterých není vhodná léčba thalidomidem nebo bortezomibem.

Výbor CHMP poukázal na metodologické a procedurální nedostatky předložených studií a usoudil, že primární cílový ukazatel a retrospektivní výpočet přežití bez známek progresu jsou oprávněně terčem kritiky, nebyl však toho názoru, že by kontrolní skupina byla léčena nedostatečnou měrou. Výbor CHMP byl toho názoru, že léčebný BP režim prokázal účinnost u mnohočetného myelomu, což vyplývá z delšího průměrného přežití bez známek progresu a doby do selhání léčby ve srovnání s MP skupinou. Výsledky u podskupin pacientů starších 60 nebo 65 let jsou odpovídající a Německá onkologická společnost doporučuje v současné klinické praxi použití bendamustinu v kombinaci s prednisonem u pacientů starších 80 let. To potvrzuje, že obavy týkající se bezpečnosti bendamustinu u pacientů s chatrnějším zdravím jeho účinnost nepopírají. Důkazy podporující účinnost bendamustinu lze rovněž odvodit z vysoké míry úplné remise, čím dál významnějšího cílového ukazatele pro mnohočetný myelom. Podle názoru výboru CHMP navržené omezení indikací jasně charakterizuje pouze malou skupinu pacientů, pro které účinnější, nedávno zavedený léčebný MPT režim (melfalan, prednison a thalidomid) nebo MTV režim (melfalan, topotekan a VP-16 fosfát) včetně thalidomidu nebo bortezomibu nemůže znamenat žádný přínos. To zmírní riziko nedostatečné léčby u pacientů, pro

kteří by tyto léčebné režimy nebo velmi intenzivní léčba byly prospěšné. Výbor CHMP byl toho názoru, že předcházející desetiletí klinického používání prokázala velmi nízkou neurotoxicitu bendamustinu.

#### Účinnost bendamustinu u pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem, kteří nereagují na léčbu rituximabem

Na podporu této indikace žadatel předložil hlavní a podpůrnou nekontrolovanou studii spolu s protokolem a předběžnými údaji z jiné nekontrolované studie s podobným plánem. Následně žadatel navrhl provedení srovnávací peregistrační studie u pacientů, kteří nereagují na léčbu rituximabem (bendamustin ve srovnání s nejlepší léčbou dle výzkumného pracovníka). Primárními cílovými ukazateli v obou studiích byly míra celkové odpovědi na léčbu a trvání odpovědi. Účinnost u pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem, kteří nereagují na léčbu rituximabem, je podporována 75% mírou celkové odpovědi na léčbu, 58% částečnou odpovědí a 14% úplnou odpovědí s průměrným trváním odpovědi 40,14 týdnů. Analýzy podskupin týkající se míry úplné odpovědi na léčbu, míry onemocnění a výsledné hodnoty přežití bez známek progresu ukazují celkově stejnorodé výsledky. Snížení nádorové zátěže o více než 50 % bylo navíc zaznamenáno u 78 % pacientů z podpůrné studie, což ukazuje na pravděpodobný klinický přínos pro tuto skupinu pacientů. Žadatel předložil shrnutí závěrečné analýzy studie léčby první linie, která porovnávala léčbu bendamustinem v kombinaci s rituximabem (B-R) s léčbou R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, hydroxydaunorubicin (Adriamycin), Oncovin (vinkristin) a prednison), což umožnilo odvodit přínos bendamustinu ve srovnání s CHOP. Studie zahrnovala 549 pacientů a hodnota míry celkové odpovědi na léčbu byla v obou skupinách podobná (93,8 % oproti 93,5 %). Míra úplné odpovědi byla významně vyšší ve skupině B-R (40,1 % oproti 30,8 %), hodnota přežití bez známek progresu byla vyšší (54,8 měsíců oproti 34,8) a poměr rizika dosahoval 0,5765. Podle žadatele byla dosažená vyšší účinnost provázena nižší toxicitou. Žadatel rovněž uvedl, že v současné době je pro pacienty, kteří nereagují na léčbu rituximabem, k dispozici pouze jedna schválená léčba radioimunoterapií, a porovnal specifické požadavky na vhodnost léčby a podmínky komplexního podávání této léčby se snadným podáváním bendamustinu a jeho dobře známým profilem bezpečnosti. Žadatel nakonec poukázal na překážky související s provedením randomizované studie vhodné na podporu současného použití přípravku a rovněž na výběr vhodného primárního cílového ukazatele, což vyvolává obavy týkající se vlivu omezení jediné v současné době dostupné léčebné možnosti pro pacienty, kteří nereagují na léčbu rituximabem (britumomab tiuxetan), na výběr pacientů a etické obavy vztahující se k porovnávání přípravku s nejlepší léčbou dle výzkumného pracovníka. Přestože v randomizované studii by nejlepším primárním cílovým ukazatelem byla hodnota přežití bez známek progresu (za použití míry celkové odpovědi na léčbu jako sekundární cílový ukazatel), vyžadovalo by to z hlediska průkaznosti neúměrně velký počet pacientů. Žadatel závěrem uznal, že provedení randomizované studie by bylo nutné v případě nedostatečného množství celkových důkazů o účinnosti nebo v případě nejasného profilu bezpečnosti, ale v případě bendamustinu je profil bezpečnosti jasný a jeho účinnost podporuje dlouhodobá klinická zkušenost.

Výbor CHMP došel k závěru, že dlouhodobá klinická zkušenost, prokázaný profil bezpečnosti se zvládnutelnou mírou toxicity a slibné výsledky uvedené v předložených studiích podporují používání bendamustinu u pacientů, pro které jsou potřeba další léčebné možnosti. Žadatel rovněž poskytl zprávu z další nekontrolované studie provedené v Japonsku, ve které se celkové výsledky shodovaly s předchozími zkušenostmi. Trvalé odpovědi mohou být spojeny s přínosem pro pacienta prostřednictvím klinicky významného zmírnění zátěže plynoucí z onemocnění (více než 50% zmírnění měřitelného onemocnění u 78 % pacientů). Výbor CHMP rovněž souhlasil s překážkami, které uvedl žadatel, ačkoli se domníval, že vyšší účinnost bendamustinu lze vzhledem k absenci kontrolovaných údajů pouze předpokládat. Ohledně studie StiL došel výbor CHMP k závěru, že ačkoliv by jediná studie neměla být důvodem pro změnu standardní péče v rámci léčby první linie, prokazují údaje ve srovnání se stanoveným režimem kombinace chemoterapeutik (všechny kombinace obsahují rituximab) vyšší účinnost bendamustinu, což je jasným logickým zdůvodněním používání bendamustinu rovněž u pacientů, kteří nereagují na jinou léčbu. Výbor CHMP zaznamenal návrh držitele týkající se provedení randomizované studie srovnávající bendamustin s nejlepší léčbou dle výzkumného pracovníka a byl toho názoru, že taková studie poskytne hodnotné informace o relativní účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s léčebnými možnostmi užívanými v současné době. S ohledem na

příslib žadatele týkající se provedení této poregistrační studie výbor CHMP považoval předložené údaje pro tuto omezenou indikaci za dostatečné navzdory skutečnosti, že předložené údaje nesplňují kritéria „Pokyny pro hodnocení protinádorových léčebných přípravků u člověka“.

### Závěr

Výbor CHMP vzal na vědomí předložené studie hodnotící roli bendamustinu u CLL, MM a pacientů s NHL, kteří neodpovídají na léčbu rituximabem. Kvalita předložených studií se liší především v indikacích, pro něž je účinnost přípravku již prokázána, jako je mnohočetný myelom, a pro které je návrh studií ve srovnání se současnými standardy nedostatečný. Tento nedostatek údajů týkajících se účinnosti, které splňují pokyny ICH, je kompenzován prokázaným profilem bezpečnosti s předvídatelnou a zvládnutelnou mírou toxicity. Profil bezpečnosti bendamustinu uvedený v souhrnu údajů o přípravku navíc odpovídá předchozím zkušenostem. Výbor CHMP proto došel k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro všechny navržené indikace i přes různé stupně jistoty příznivý. Co se týče mnohočetného myelomu, převyšuje dlouhodobé používání bendamustinu u specifické podskupiny pacientů nedostatek zřejmých údajů týkajících se účinnosti. S ohledem na indikaci u pacientů s NHL, kteří nereagují na léčbu rituximabem, je nedostatek kontrolovaných dat přijatelný za předpokladu, že znění indikace jasně vystihuje obtížnou léčitelnost tohoto onemocnění. Výbor CHMP byl přesto toho názoru, že by měla být v rámci poregistračního závazku provedena konfirmační studie s použitím dat týkajících se doby do dosažení stanoveného parametru porovnávající bendamustin s nejlepší léčbou dle výzkumného pracovníka. Na základě předložených údajů a s ohledem na příslušné závazky dospěl výbor CHMP k závěru, že uvedené indikace přípravku lze schválit.

Výbor CHMP tedy přijal tyto indikace:

*„Léčba první linie u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (stádium podle Bineta B nebo C), u kterých není vhodná léčba kombinovanou chemoterapií s fludarabinem.*

*Samostatně u pacientů s indolentním non-Hodgkinovým lymfomem, u kterých došlo ke zhoršení onemocnění během léčby rituximabem nebo léčby zahrnující rituximab nebo do 6 měsíců po takové léčbě.*

*Léčba první linie mnohočetného myelomu (stádium podle Durie a Salmona – II. s progresí nebo III.) v kombinaci s prednisonem u pacientů starších 65 let, kteří nemohou podstoupit transplantaci autologních kmenových buněk a kteří trpí v době diagnózy před zahájením léčby zahrnující thalidomid nebo bortezomib klinickou neuropatií.“*

### **ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska**

Vzhledem k tomu že,

- předložené údaje jsou dostatečné k vyhodnocení příznivého poměru přínosů a rizik přípravku v navržených indikacích i přes různou míru jistoty,
- nedostatek údajů týkajících se účinnosti, které splňují pokyny ICH, je kompenzován prokázaným profilem bezpečnosti s předvídatelnou a zvládnutelnou mírou toxicity, která je přesně zohledněna v navrženém znění údajů o přípravku,
- závazek žadatele týkající se provedení poregistrační srovnávací studie u pacientů, kteří nereagovali na předchozí léčbu rituximabem, je považován za uspokojivý,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Levact a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I). Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.

### **PŘÍLOHA III**

#### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Platný souhrn charakteristik přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnou verzí dosaženou během jednání koordinační skupiny.

**PŘÍLOHA IV**  
**PODMÍNKY REGISTRACE**

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili tyto podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci provede na základě poregistračního závazku srovnávací, randomizovanou, multicentrickou studii fáze III zaměřenou na hodnocení účinnosti bendamustinu v léčbě pacientů s indolentním non-Hodgkinovým lymfomem, kteří nereagují na léčbu rituximabem.