

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Belgien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Danmark	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Finland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Frankrig	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Irland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Italien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse

Luxembourg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Norge	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Polen	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Spanien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Storbritannien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Tyskland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LEVACT OG TILKNYTTET NAVNE (SE BILAG I)

Levact indeholder bendamustin, et alkyliserende antitumorstof, der fungerer ved at nedsætte funktionerne i DNA matrix og DNA-syntesen og -reparationen. Bendamustin er blevet anvendt klinisk som et antineoplastisk middel i Den Tyske Demokratiske Republik siden 1971, og der findes derfor betydelige kliniske erfaringer med bendamustin i Tyskland. En ansøgning om gennemførelse af en decentral procedure blev indgivet i november 2007 for følgende tre indikationer:

Førstevalgsbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), førstevalgsbehandling af fremskredent indolent non-Hodgkins lymfom (NHL) hos patienter, der er refraktære over for rituximab, og fremskredent multipelt myelom (MM). Under denne procedure var alle involverede medlemsstater enige i CLL-indikationen, men der blev ikke opnået enighed om MM- og NHL-indikationerne. En række berørte medlemsstater påpegede potentielle alvorlige risici for folkesundheden med hensyn til lægemidlets virkning ved disse indikationer, da det ikke var blevet påvist, at dets virkning ikke var dårligere eller bedre sammenlignet med effekten af veletablerede kemoterapibehandlinger anbefalet i internationale retningslinjer. Proceduren blev efterfølgende indbragt for CHMP.

Bendamustins virkning ved multipelt myelom (MM)

Ansøgeren fremlagde data fra en prospektiv, randomiseret, kontrolleret multicenterhovedundersøgelse, som sammenlignede virkningen af førstevalgskemoterapi med bendamustin og prednison (BP) med melphalan og prednison (MP) hos patienter, der ikke tidligere har været behandlet for multipelt myelom. De primære effektmål var "time to treatment failure" (TTF) og de sekundære effektmål var overlevelsestid, overlevelsesrate efter 2 år, remissionsrate og -varighed, toksicitet, livskvalitet og krydsresistens. Patienter i BP-gruppen havde en længere TTF (14 måneder mod 9) og en højere procentsats for fuldstændig remission (32 % mod 11 %). Ifølge CHMP's anticancer retningslinje (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) muliggør TTF som primært effektmål ikke en vurdering af virkningen. Ansøgeren fremlagde derfor en retrospektiv beregning af progressionsfri overlevelse (PFS), som viste en fordel for BP (15 måneder mod 12), som dog var statistisk grænsesignifikant. Kun den samlede responsrate (ORR) og de fuldstændige remissionsrater var højere for BP. Selv om remissionen varede længere med BP-behandlingen (18 måneder mod 12), var den samlede overlevelse ens (35 måneder mod 33). Den prospektivt planlagte undergruppeanalyse af patienter over 60 år viste en fordel ved BP frem for MP i form af TTF (14 måneder mod 9) og også i form af PFS (18 måneder mod 11). Ansøgeren fremlagde konsekvente tilsvarende resultater for patienter > 65 år, og fremlagde ligeledes casestudier om patienter, der tidligere var blevet intensivt behandlet for MM, og på anden måde refraktære MM-patienter, som kunne reddes med bendamustin kombinationsbehandling. Endelig bemærkede ansøgeren de karakteristiske neurotoksicitetsprofiler for nyligt godkendte lægemidler og understregede bendamustins ikke-overlappende og veletablerede toksicitetsprofil (ingen neurotoksicitet) for patienter, der ikke er egnede til behandling med thalidomid eller bortezomib.

CHMP bemærkede de indsendte undersøgelses metoder og proceduremæssige mangler, og at det primære effektmål og den retrospektive beregning af PFS med rette giver anledning til kritik, men fandt ikke, at kontrolgruppen var underbehandlet. CHMP var enig i, at BP-behandlingen havde en dokumenteret virkning ved multipelt myelom som vist af den længere median PFS og TTF sammenlignet med MP-behandlingen. Resultaterne i undergrupperne af patienter, der er ældre end 60 eller 65 år, er konsekvente, og i klinisk praksis anbefaler det tyske onkologiske selskab i øjeblikket bendamustin i kombination med prednison til patienter over 80 år. Dette bekræfter, at virkningen af bendamustin ikke negeres af sikkerhedshensyn blandt mere skrøbelige patienter. Understøttende dokumentation for bendamustins virkning kan også udledes af den høje rate for fuldstændig remission, et stadig vigtigere effektmål ved multipelt myelom. CHMP mente, at den foreslåede begrænsede indikation klart beskriver en ret lille patientpopulation, som ikke kan drage fordel af de mere effektive MPT-behandlinger (melphalan, prednison og thalidomid) eller MTV-behandlinger (melphalan, topotecan og VP-16 fosfat) omfattende thalidomid eller bortezomib, som er blevet indført for nylig. Dette vil begrænse risikoen for underbehandling af patienter, som ville drage fordel af disse

behandlinger eller af en meget intensiv behandling. CHMP var enig i, at den kliniske brug i de seneste år har vist, at bendamustin har en meget lav neurotoksicitet.

Bendamustins virkning på rituximab refraktær non-Hodgkins lymfom (NHL)

Ansøgeren fremlagde en hovedundersøgelse og en understøttende ukontrolleret undersøgelse til støtte for denne indikation sammen med en protokol og foreløbige data for en anden ukontrolleret undersøgelse med en tilsvarende udformning. Ansøgeren foreslog desuden, at der udføres en sammenlignende undersøgelse efter godkendelse i rituximab refraktære omgivelser (bendamustin sammenlignet med investigatorens bedste valg). Co-primære effektmål i begge undersøgelser var den samlede responsrate og varigheden af responset. Virkningen på rituximab refraktær NHL støttes af 75 % samlede responsrater (ORR), 58 % delvis respons og 14 % fuldstændig respons (CR) med en median varighed af responset på 40,14 uger. Undergruppeanalyser af ORR, sygdomsrate og PFS-resultater viser generelt homogene resultater. Derudover blev der observeret en reduktion i tumorbyrden på over 50 % hos 78 % af patienterne i den understøttende undersøgelse, hvilket tyder på en sandsynlig klinisk fordel for denne population. Ansøgeren fremlagde et sammendrag af den endelige analyse af en undersøgelse af førstevalgsbehandling, hvor bendamustin i kombination med rituximab (B-R) sammenlignes med R-CHOP-behandling (rituximab, cyclophosphamid, hydroxydaunorubicin (Adriamycin), Oncovin (vincristin) og prednison), hvorefter kan udledes bendamustins bidrag i forhold til CHOP. Undersøgelsen omfattede 549 patienter, og ORR var ens for de to grupper (93,8 % mod 93,5 %). CR-raten var væsentlig højere for B-R-gruppen (40,1 mod 30,8 %), PFS var højere (54,8 mod 34,8 måneder) og Hazard Ratio (HR) var 0,5765. Ifølge ansøgeren blev den højere virkning opnået med en lavere toksicitet. Ansøgeren bemærkede ligeledes, at der i øjeblikket kun findes en godkendt radioimmunoterapi for patienter, der er refraktære over for rituximab-behandling, og sammenlignede de specifikke udvælgelseskriterier og de komplekse indgivelsesbetingelser for denne behandling med den lette indgift af bendamustin og stoffets velkendte sikkerhedsprofil. Endelig drøftede ansøgeren de hindringer, der er forbundet med udførelse af en randomiseret undersøgelse, der er egnet til at understøtte den aktuelle anvendelse, samt udvælgelsen af et primært effektmål, og rejste spørgsmål i tilknytning til betydningen af begrænsningerne af den eneste tilgængelige behandlingsmulighed for patienter, der er refraktære over for rituximab-behandling (britumomab tiuxetan), rekrutteringen af patienter og de etiske overvejelser i forbindelse med en sammenligning med investigatorens bedste valg. Mens PFS ville være det bedste primære effektmål i en randomiseret undersøgelse med ORR som sekundært effektmål, ville det kræve et prohibitivt stort antal patienter at opnå en konfirmativ metode. Afslutningsvis anerkendte ansøgeren, at der kan være behov for en randomiseret undersøgelse, såfremt der er utilstrækkelig samlet dokumentation for virkningen eller en uklar sikkerhedsprofil, men at sikkerhedsprofilen for bendamustin er klar, og virkningen understøttes af langvarige kliniske erfaringer.

CHMP mente, at de langvarige kliniske erfaringer, den veletablerede sikkerhedsprofil med håndterbar toksicitet og de lovende resultater, præsenteret i de indsendte undersøgelsesresultater, støtter brugen af bendamustin i en population, der har brug for yderligere behandlingsmuligheder. Ansøgeren fremsendte også en undersøgelsesrapport fra en supplerende ukontrolleret undersøgelse gennemført i Japan, hvor de overordnede resultater var forenelige med tidligere erfaringer. Varig respons kan knyttes til patientfordele ved en klinisk relevant nedbringelse af sygdomsbyrden (mere end 50 % fald i målbar sygdom hos 78 % af patienterne). CHMP var også enig i de hindringer, som ansøgeren havde fremlagt, selv om det mente, at bendamustins overlegenhed kun kan antages, da der ikke foreligger nogen kontrollerede data. Med hensyn til StiL-undersøgelsen var CHMP af den opfattelse, at skønt en enkelt undersøgelse ikke burde danne grundlag for ændring af behandlingsstandarden for førstevalgsbehandlingen, viser dataene bendamustins overlegenhed i forhold til en etableret kombinationskemoterapi (hver i kombination med rituximab), som helt klart er en begrundelse for at anvende bendamustin også i en refraktær sammenhæng. CHMP noterede sig ansøgerens forslag om at udføre en randomiseret undersøgelse, hvor bendamustin sammenlignes med investigatorens bedste valg, og mente, at en sådan undersøgelse ville give værdifuld information om den relative virkning og sikkerhed sammenlignet med de behandlingsmuligheder, der anvendes i øjeblikket. CHMP, der noterede sig ansøgerens forpligtelse til at udføre denne undersøgelse efter godkendelse, mente derfor, at de fremsendte data var tilstrækkelige til denne begrænsede indikation, selv om de fremlagte data ikke lever op til kriterierne i "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man".

Konklusion

CHMP noterede sig de fremlagte undersøgelsesresultater, hvori bendamustins rolle ved CLL, MM og rituximab refraktær NHL blev vurderet. Kvaliteten af de fremlagte undersøgelsesresultater varierer, særlig med hensyn til de indikationer, for hvilke lægemidlet allerede vides at være virkningsfuldt, såsom multipelt myelom, hvor udformningen af undersøgelserne er svag sammenlignet med de aktuelle standarder. Denne mangel på ICH-kompliant oplysninger om virkning, kompenseres dog godt af en veletableret sikkerhedsprofil med forventet og håndterbar toksicitet. Derudover er sikkerhedsprofilen for bendamustin i produktresuméet i overensstemmelse med tidligere erfaringer. Derfor mente CHMP, at benefit/risk-forholdet er positivt for alle anvendte indikationer, skønt med varierende grader af sikkerhed. For multipelt myelom opvejer den langvarige anvendelse af bendamustin mangelen på klare oplysninger om virkning i den specifikke patientpopulationsundergruppe. Med hensyn til indikationen rituximab refraktær NHL er mangelen på kontrollerede data acceptabel, så længe ordlyden i indikationen klart afspejler sygdommens refraktære karakter. Ikke desto mindre var det CHMP's opfattelse, at en bekræftende undersøgelse, der sammenligner bendamustin med investigatorens bedste valg ved hjælp af oplysninger om tid-til-hændelse, bør udføres som en forpligtelse efter godkendelse. På grundlag af de forelagte oplysninger og i lyset af de tilstrækkelige forpligtelser fandt CHMP, at de fremsendte indikationer kunne godkendes.

CHMP vedtog således følgende indikationer:

"Førstevalgsbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (Binet stadium B eller C) hos patienter, hos hvem kombinationskemoterapi med fludarabin ikke er velegnet.

Indolent non-Hodgkins lymfom som monoterapi til patienter, der er progredieret i løbet af eller inden for 6 måneder efter behandling med rituximab eller en behandling indeholdende rituximab.

Førstevalgsbehandling af multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progression eller stadium III) i kombination med prednison til patienter over 65 år, som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation, og som har klinisk neuropati på tidspunktet for diagnosen, hvilket udelukker brugen af behandling indeholdende thalidomid eller bortezomib."

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

Ud fra følgende betragtninger:

- De fremsendte oplysninger er tilstrækkelige til at konkludere, at benefit/risk-forholdet er positivt for alle fremsendte indikationer, skønt med varierende grader af sikkerhed.

- Mangelen på ICH-kompliant oplysninger om virkning, kompenseres af en veletableret sikkerhedsprofil med forventet og håndterbar toksicitet, hvilket afspejles korrekt i de foreslåede produktoplysninger.

- Ansøgerens forpligtelse til at gennemføre en komparativ undersøgelse efter godkendelse hos patienter, der er refraktære over for rituximabbehandling, anses for at være tilfredsstillende.

CHMP anbefalede udstedelse af markedsføringstilladelse. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel forbliver som i de endelige udgaver, der blev opnået enighed om under koordinationsgruppens procedure som nævnt i bilag III for Levact og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III
PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

De gældende tekster til produktresume, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

De nationale kompetente myndigheder skal koordineret af referencemedlemsstaten sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal som en forpligtelse efter godkendelsen gennemføre en komparativ, randomiseret fase 3 multicenterundersøgelse for at undersøge effekten af bendamustin ved behandling af patienter med indolent non-Hodgkins lymfom, der er refraktære over for rituximab.