

**ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES  
ARZNEIMITTELS, ART DER ANWENDUNG, DER ANTRAGSTELLER IN DEN  
MITGLIEDSTAATEN**

<b><u>Mitgliedstaat</u></b> <b><u>EU/EWR</u></b>	<b><u>Antragsteller</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Österreich	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Belgien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Dänemark	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Finnland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Frankreich	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Deutschland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Irland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Italien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Luxemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Norwegen	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Polen	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Spanien	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Levact	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Vereinigtes Königreich	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Deutschland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Intravenöse Anwendung

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR EIN BEFÜRWORDENDES GUTACHTEN**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LEVACT UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Levact enthält Bendamustin, ein alkylierendes Zytostatikum, das über eine Hemmung der DNA-Matrixfunktionen sowie der DNA-Synthese und -reparatur wirkt. Bendamustin wurde in der Deutschen Demokratischen Republik seit 1971 als antineoplastische Substanz klinisch angewendet, so dass in Deutschland umfangreiche klinische Erfahrungen mit Bendamustin vorliegen. Im November 2007 wurde ein dezentrales Verfahren für die folgenden drei Indikationen beantragt: *First-line*-Therapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL), *First-line*-Therapie bei fortgeschrittenem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) bei Rituximab-refraktären Patienten und fortgeschrittenem Multiplem Myelom (MM). Im Laufe des Verfahrens stimmten alle beteiligten Mitgliedstaaten der Indikation CLL zu; für die Indikationen MM und NHL wurde jedoch keine Einigung erzielt. Einige der betroffenen Mitgliedstaaten brachten potenzielle schwerwiegende Risiken für die öffentliche Gesundheit im Hinblick auf die Wirksamkeit des Arzneimittels bei diesen Indikationen vor. Sie gaben zu Bedenken, dass im Vergleich zur Wirksamkeit bewährter Chemotherapie-Regimes, die in internationalen Leitlinien empfohlen werden, keine Nicht-Unterlegenheit oder überlegene Wirksamkeit nachgewiesen worden sei. Daraufhin wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen.

#### Wirksamkeit von Bendamustin bei Multiplem Myelom (MM)

Der Antragsteller legte Daten einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Pivotalstudie vor, in der die Wirksamkeit einer *First-line*-Chemotherapie mit Bendamustin und Prednison (BP) mit der Wirksamkeit einer Melphalan-Prednison-Therapie (MP) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem Multiplem Myelom verglichen wurde. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Versagen der Behandlung (*time to treatment failure*, TTF). Sekundäre Endpunkte waren die Überlebensdauer, die Überlebensrate nach 2 Jahren, die Remissionsrate und -dauer, die Toxizität, die Lebensqualität und Kreuzresistenzen. Die Patienten in der BP-Gruppe zeigten eine längere TTF (14 vs. 9 Monate) sowie einen höheren Prozentsatz vollständiger Remissionen (32 % vs. 11 %). Gemäß der CHMP-Leitlinie zu Krebstherapien (*Anticancer Guideline*, CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) erlaubt TTF als primärer Endpunkt keine Beurteilung der Wirksamkeit. Der Antragsteller legte daher eine retrospektive Berechnung des progressionsfreien Überlebens (PFS) vor, aus der ein Vorteil für den BP-Arm (15 vs. 12 Monate) – allerdings von grenzwertiger statistischer Signifikanz – hervorging. Lediglich die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) und die Rate vollständiger Remissionen zeigten im BP-Arm bessere Ergebnisse. Trotz einer längeren Remissionsdauer im BP-Arm (18 vs. 12 Monate) war das Gesamtüberleben vergleichbar (35 vs. 33 Monate). Die prospektiv geplante Subgruppenanalyse bei Patienten über 60 Jahren ergab sowohl in Bezug auf die TTF (14 vs. 9 Monate) als auch auf das PFS (18 vs. 11 Monate) für BP einen Vorteil gegenüber MP. Der Antragsteller legte konsistente vergleichbare Resultate für Patienten > 65 Jahre vor sowie Fallberichte über intensiv vorbehandelte und ansonsten refraktäre MM-Patienten, die mit einer Bendamustin-Kombinationstherapie gerettet werden konnten. Schließlich wies der Antragsteller auf die charakteristischen Neurotoxizitätsprofile von in jüngster Zeit zugelassenen Wirkstoffen hin und unterstrich die Nichtüberlappung und das ausführlich dokumentierte Toxizitätsprofil von Bendamustin (keine Neurotoxizität) bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib nicht in Frage kommt.

Der CHMP verwies auf die methodischen und verfahrenstechnischen Mängel der eingereichten Studien sowie darauf, dass der primäre Endpunkt und die retrospektive Berechnung des PFS zu Recht kritisiert würden. Der Ausschuss war jedoch nicht der Ansicht, dass die Kontrollgruppe unterbehandelt sei. Der CHMP stimmte überein, dass die Wirksamkeit des BP-Regime bei Multiplem Myelom nachgewiesen sei, wie das längere mediane PFS und TTF im Vergleich zum MP-Arm zeigten. Die Ergebnisse in Subgruppen von Patienten im Alter über 60 bzw. 65 Jahren sind konsistent, und in der klinischen Praxis wird derzeit für die Behandlung über 80-jähriger Patienten Bendamustin in Kombination mit Prednison von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlen. Dies bestätigt, dass die Wirksamkeit von Bendamustin durch Sicherheitsbedenken bei schwächeren Patienten nicht negiert

wird. Unterstützende Belege für die Wirksamkeit von Bendamustin lassen sich auch aus der hohen Rate vollständiger Remissionen ableiten, einem Endpunkt, der bei Multiplem Myelom zunehmend an Bedeutung gewinnt. Nach Auffassung des CHMP beschreibt die vorgeschlagene eingeschränkte Indikation eindeutig eine eher kleine Patientenpopulation, die von den überlegenen, kürzlich eingeführten Regimes MPT (Melphalan, Prednison und Thalidomid) oder MTV (Melphalan, Topotecan und VP-16-Phosphat), einschließlich Thalidomid oder Bortezomib, nicht profitiert. Hierdurch wird das Risiko einer Unterbehandlung von Patienten, die aus diesen Behandlungen oder einer Hochdosis-Chemotherapie einen Nutzen ziehen würden, begrenzt. Der CHMP stimmte zu, dass die jahrzehntelange klinische Anwendung die äußerst geringe Neurotoxizität von Bendamustin belege.

#### Wirksamkeit von Bendamustin bei Rituximab-refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Der Antragsteller legte neben einer Pivotal- und einer supportiven unkontrollierten Studie zur Stützung dieser Indikation auch einen Prüfplan und vorläufige Daten einer weiteren unkontrollierten Studie mit ähnlichem Design vor. Des Weiteren schlug der Antragsteller die Durchführung einer vergleichenden *Post-approval*-Studie bei Rituximab-refraktären NHL (Bendamustin im Vergleich zur bevorzugten Behandlungsoption des Prüfers) vor. Co-primäre Endpunkte waren in beiden Studien die Gesamtansprechrates und die Dauer der Response. Die Wirksamkeit bei Rituximab-refraktärem NHL wird durch eine Gesamtansprechrates (ORR) in Höhe von 75 %, eine Teilresponserates von 58 % und eine Rate vollständiger Response (CR) von 14 % gestützt; die mediane Dauer der Response betrug 40,14 Wochen. Subgruppenanalysen zu ORR, Erkrankungsrate und PFS ergaben insgesamt homogene Ergebnisse. Darüber hinaus wurde bei 78 % der Patienten in der supportiven Studie eine Verringerung der Tumorlast um über 50 % beobachtet, was auf einen wahrscheinlichen klinischen Nutzen für diese Population hinweist. Der Antragsteller legte eine Zusammenfassung der Abschlussanalyse einer Studie unter *First-line*-Bedingungen vor, in deren Rahmen Bendamustin in Kombination mit Rituximab (B-R) mit dem Regime R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Adriamycin], Oncovin [Vincristin] und Prednison) verglichen wurde, aus der sich der Beitrag von Bendamustin gegenüber CHOP ableiten lässt. An der Studie nahmen 549 Patienten teil, und die ORR zwischen beiden Gruppen war vergleichbar (93,8 % vs. 93,5 %). Die CR-Rates war in der B-R-Gruppe signifikant höher (40,1 vs. 30,8 %), das PFS war höher (54,8 vs. 34,8 Monate), und die *Hazard Ratio* (HR) betrug 0,5765. Laut Antragsteller wurde die überlegende Wirksamkeit bei geringerer Toxizität erreicht. Ferner wies der Antragsteller darauf hin, dass es derzeit für Rituximab-refraktäre Patienten lediglich eine zugelassene Radio-Immuntherapie gebe, und stellte die spezifischen Eignungsanforderungen und die komplizierten Verabreichungsbedingungen dieser Therapieform der unkomplizierten Verabreichung von Bendamustin und seinem gut dokumentierten Sicherheitsprofil gegenüber. Schließlich diskutierte der Antragsteller die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Durchführung einer randomisierten Studie, die zur Stützung der aktuellen Anwendung geeignet sei, sowie die Auswahl eines geeigneten primären Endpunkts. Der Antragsteller ging auf die Konsequenzen ein, die sich aus den Beschränkungen durch eine einzige derzeit verfügbare Behandlungsoption für Patienten, die nicht auf Rituximab (Britumomabtiuxetan) ansprechen, für die Rekrutierung von Patienten ergeben sowie auf die ethischen Bedenken eines Vergleichs gegenüber der bevorzugten Behandlungsoption des Prüfers. Auch wenn das PFS im Rahmen einer randomisierten Studie der beste Endpunkt sei (mit der ORR als sekundärem Endpunkt), wäre für einen konfirmativen Ansatz eine übermäßig große Zahl von Patienten erforderlich. Zusammenfassend räumte der Antragsteller ein, dass für den Fall unzureichender Gesamtbelege für die Wirksamkeit oder eines unklaren Sicherheitsprofils unter Umständen eine randomisierte Studie notwendig sei, dass aber das Sicherheitsprofil von Bendamustin eindeutig sei und dessen Wirksamkeit durch die langjährige klinische Erfahrung gestützt werde.

Nach Auffassung des CHMP stützen die langjährige klinische Erfahrung, das gut dokumentierte Sicherheitsprofil mit beherrschbaren toxischen Wirkungen und die viel versprechenden Ergebnisse aus den vorgelegten Studien die Anwendung von Bendamustin bei einer Patientenpopulation, die weitere Behandlungsoptionen benötigt. Der Antragsteller legte weiterhin einen Bericht über eine weitere, in Japan durchgeführte unkontrollierte Studie vor, deren Ergebnisse insgesamt mit den früheren Erfahrungen übereinstimmen. Eine dauerhafte Response ist möglicherweise durch eine klinisch relevante Verringerung der Krankheitsbelastung (Minderung der messbaren Krankheit um 50 % bei 78 % der Patienten) mit einem Nutzen für die Patienten verbunden. Des Weiteren war der CHMP in

Bezug auf die vom Antragsteller angeführten Schwierigkeiten derselben Auffassung, auch wenn die Überlegenheit von Bendamustin nach Ansicht des Ausschusses angesichts fehlender kontrollierter Daten nur angenommen werden könne. Obwohl sich eine Änderung des Behandlungsstandards im Rahmen der *First-line*-Therapie nicht auf eine einzelne Studie stützen sollte, belegen die Daten aus der StiL-Studie dem CHMP zufolge die Überlegenheit von Bendamustin gegenüber einem bewährten chemotherapeutischen Kombinationsregime (jeweils in Kombination mit Rituximab), was eindeutig für die Anwendung von Bendamustin auch bei refraktärem NHL spreche. Der CHMP nahm den Vorschlag des Antragstellers, eine randomisierte Studie zum Vergleich von Bendamustin mit der bevorzugten Behandlungsoption des Prüfers durchzuführen, zur Kenntnis und vertrat die Ansicht, dass eine solche Studie wertvolle Daten über die relative Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den derzeit angewendeten Behandlungsoptionen liefern werde. Unter Berücksichtigung der Zusage des Antragstellers, diese *Post-approval*-Studie durchzuführen, betrachtete der CHMP daher die vorgelegten Daten für diese beschränkte Indikation als ausreichend, auch wenn die vorgelegten Daten die Kriterien der Leitlinie über die Beurteilung von Humanarzneimitteln gegen Krebserkrankungen (*Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man*) nicht erfüllen.

### Schlussfolgerung

Der CHMP nahm die vorgelegten Studien zur Beurteilung der Rolle von Bendamustin bei CLL, MM und Rituximab-refraktärem NHL zur Kenntnis. Die Qualität der vorgelegten Studien schwankt insbesondere bei Indikationen, bei denen das Arzneimittel bereits bekanntermaßen wirksam ist, wie z. B. bei Multiplem Myelom. Hier zeigt das Design der Studien im Vergleich zu den aktuellen Standards gewisse Schwächen. Das Fehlen ICH-gemäßer Wirksamkeitsdaten wird jedoch durch ein gut dokumentiertes Sicherheitsprofil mit zu erwartenden und beherrschbaren toxischen Wirkungen aufgewogen. Darüber hinaus steht das in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) beschriebene Sicherheitsprofil von Bendamustin im Einklang mit der bisherigen Erfahrung. Daher ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle beantragten Indikationen – wenn auch mit einem unterschiedlichen Maß an Gewissheit – positiv ist. Bei Multiplem Myelom überwiegt der Umstand der langjährigen Anwendung von Bendamustin gegenüber dem Fehlen eindeutiger Wirksamkeitsdaten für die spezifische Subgruppe der Patientenpopulation. In Bezug auf die Indikation „Rituximab-refraktäres NHL“ ist das Nichtvorliegen kontrollierter Daten akzeptabel, sofern im Wortlaut der Indikation das refraktäre Wesen der Erkrankung eindeutig zum Ausdruck kommt. Ungeachtet dessen sollte laut CHMP als *Post-approval*-Verpflichtung eine konfirmatorische Studie zum Vergleich von Bendamustin gegenüber der bevorzugten Behandlungsoption des Prüfers unter Erhebung von *Time-to-event*-Daten durchgeführt werden. Aufgrund der eingereichten Daten und in Anbetracht der angemessenen Verpflichtungen beurteilte der CHMP die im Befassungsverfahren behandelten Indikationen als zulassungsfähig.

Als Schlussfolgerung verabschiedete der CHMP die folgenden Indikationen:

*„First-line-Behandlung von chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, für die eine chemotherapeutische Fludarabin-Kombinationstherapie nicht geeignet ist.*

*Bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom als Monotherapie bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Rituximab bzw. einem Rituximab-haltigen Regime oder innerhalb von sechs Monaten danach eine Krankheitsprogression gezeigt haben.*

*Front-line-Behandlung bei Multiplem Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid- oder Bortezomib-haltigen Regimes ausschließt.“*

## **BEGRÜNDUNG FÜR EIN BEFÜRWORDENDES GUTACHTEN**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die vorgelegten Daten sind ausreichend, um für die im Befassungsverfahren behandelten Indikationen – wenn auch mit einem unterschiedlichen Maß an Gewissheit – ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuleiten.

- Das Fehlen ICH-gemäßer Wirksamkeitsdaten wird durch ein gut dokumentiertes Sicherheitsprofil mit zu erwartenden und beherrschbaren toxischen Wirkungen, die in der vorgeschlagenen Produktinformation korrekt angegeben sind, aufgewogen.

- Die Zusage des Antragstellers, eine vergleichende Anwendungsbeobachtung bei Patienten durchzuführen, die auf eine vorangegangene Rituximab-Behandlung nicht angesprochen haben, wird als zufrieden stellend betrachtet –

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten endgültigen Versionen für Levact und damit verbundene Bezeichnungen weiterhin entsprechen (siehe Anhang I).

**ANHANG III**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Als gültige Zusammenfassung der Produkteigenschaften, Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden.

#### **ANHANG IV**

### **BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Die vom Referenzmitgliedstaat koordinierten nationalen zuständigen Behörden stellen sicher, dass von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgende Bedingungen erfüllt werden:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führen, als Verpflichtung nach der Zulassung, eine vergleichende randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Bendamustin zur Behandlung von Patienten mit indolentem Rituximab-refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom durch.