

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Βέλγιο	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Δανία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Ribomustin	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Φινλανδία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Ribomustin	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γαλλία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γερμανία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιρλανδία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιταλία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Ribomustin	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λουξεμβούργο	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Νορβηγία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Πολωνία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ισπανία	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Levact	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Γερμανία	Ribomustin	2.5 mg/ml	Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ LEVACT ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Levact περιέχει βενδαμουςτίνη, έναν αλκυλιωτικό παράγοντα καταπολέμησης όγκων που δρα εξασθενίζοντας τις λειτουργίες της μήτρας DNA, τη σύνθεση και την αποκατάσταση του DNA. Η βενδαμουςτίνη χρησιμοποιείται από το 1971 στη Γερμανία ως αντινεοπλασματικός παράγοντας στην κλινική πρακτική και, ως εκ τούτου, η κλινική εμπειρία από τη χρήση της βενδαμουςτίνης στη Γερμανία είναι σημαντική. Η αίτηση για την αποκεντρωμένη διαδικασία υποβλήθηκε τον Νοέμβριο του 2007 για τις τρεις ακόλουθες ενδείξεις: θεραπεία πρώτης γραμμής για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, θεραπεία πρώτης γραμμής για το προχωρημένο βραδείας εξέλιξης μη Hodgkin λέμφωμα σε ασθενείς ανθιστάμενους στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, καθώς και για τη θεραπεία του προχωρημένου πολλαπλού μυελώματος. Κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας, όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη συμφώνησαν για την ένδειξη της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, ενώ για τις ενδείξεις του πολλαπλού μυελώματος και του προχωρημένου βραδείας εξέλιξης μη Hodgkin λεμφώματος δεν επιτεύχθηκε συμφωνία. Ορισμένα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη διατύπωσαν την ανησυχία ότι υφίστανται σοβαροί δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία, σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος στις συγκεκριμένες ενδείξεις, λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν έχει καταδειχθεί η μη κατωτερότητα ή η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την αποτελεσματικότητα καθιερωμένων σχημάτων χημειοθεραπείας που συνιστώνται στις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές. Στη συνέχεια, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP.

Αποτελεσματικότητα της βενδαμουςτίνης στο πολλαπλό μυέλωμα

Ο αιτών παρείχε δεδομένα από μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη πιλοτική δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βενδαμουςτίνη και πρεδνιζόνη έναντι της θεραπείας με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς που δεν έλαβαν κατά το παρελθόν θεραπεία για πολλαπλό μυέλωμα. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν ο χρόνος επιβίωσης, το ποσοστό επιβίωσης μετά από 2 έτη, το ποσοστό και η διάρκεια της ύφεσης, η τοξικότητα, η ποιότητα ζωής και η διασταυρούμενη ανθεκτικότητα. Στους ασθενείς στην ομάδα βενδαμουςτίνης-πρεδνιζόνης διαπιστώθηκε μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (14 έναντι 9 μηνών) και υψηλότερο ποσοστό πλήρους ύφεσης (32% έναντι 11%). Σύμφωνα με την αντικαρκινική κατευθυντήρια γραμμή της CHMP (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), ο χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ως πρωτεύον τελικό σημείο δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου, ο αιτών παρείχε αναδρομικό υπολογισμό της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, ο οποίος κατέδειξε πλεονέκτημα για το σκέλος βενδαμουςτίνης-πρεδνιζόνης (15 έναντι 12 μηνών) με οριακή στατιστική σπουδαιότητα. Μόνο το ποσοστό συνολικής απόκρισης και το ποσοστό πλήρους ύφεσης ήταν μεγαλύτερα στο σκέλος βενδαμουςτίνης-πρεδνιζόνης. Παρά το γεγονός ότι η διάρκεια της ύφεσης ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος βενδαμουςτίνης-πρεδνιζόνης (18 έναντι 12 μηνών), η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια (35 έναντι 33 μηνών). Η προοπτικά σχεδιασμένη υποομάδα ανάλυσης με ασθενείς άνω των 60 ετών κατέδειξε πλεονέκτημα της βενδαμουςτίνης-πρεδνιζόνης έναντι της μελφαλάνης-πρεδνιζόνης ως προς τον χρόνο μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (14 έναντι 9 μηνών), καθώς επίσης και ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (18 έναντι 11 μηνών). Ο αιτών παρουσίασε σταθερά παρόμοια αποτελέσματα για τους ασθενείς ηλικίας >65 ετών, ανέφερε περιστατικά ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως εντατική θεραπεία, καθώς επίσης και περιστατικά ασθενών ανθιστάμενων στο πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία συνδυασμού με βενδαμουςτίνη ως θεραπεία διάσωσης. Τέλος, ο αιτών επεσήμανε τα χαρακτηριστικά προφίλ νευροτοξικότητας των προσφάτως εγκεκριμένων φαρμάκων και τόνισε το μη επικαλυπτόμενο και επαρκώς τεκμηριωμένο προφίλ τοξικότητας της βενδαμουςτίνης (απουσία νευροτοξικότητας) σε ασθενείς που δεν κρίνονται κατάλληλοι για χορήγηση θαλιδομίδης ή βορτεζομίδης.

Η CHMP επεσήμανε τις μεθοδολογικές και διαδικαστικές ανεπάρκειες των υποβληθεισών δοκιμών, καθώς επίσης ότι το πρωτεύον τελικό σημείο και ο αναδρομικός υπολογισμός της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου δικαίως επιδέχονται κριτική. Ωστόσο, δεν έκρινε ανεπαρκή τη θεραπεία της ομάδας

μαρτύρων. Η CHMP συμφώνησε ότι η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος βενδαμουςτίνης-πρεδνιζόνης είναι τεκμηριωμένη στο πολλαπλό μυέλωμα όπως καταδεικνύεται από τη μεγαλύτερη μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τον μεγαλύτερο μέσο χρόνο μέχρι την αποτυχία της θεραπείας σε σύγκριση με το σκέλος μελφαλάνης-πρεδνιζόνης. Τα αποτελέσματα σε υποομάδες ασθενών ηλικίας άνω των 60 ή των 65 ετών είναι σταθερά και στην κλινική πρακτική η βενδαμουςτίνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη συνιστάται επί του παρόντος από τη Γερμανική Εταιρεία Ογκολογίας σε ασθενείς άνω των 80 ετών. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει ότι η αποτελεσματικότητα της βενδαμουςτίνης δεν αναιρείται από τις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια σε ευπαθείς ασθενείς. Υπέρ της αποτελεσματικότητας της βενδαμουςτίνης συνηγορεί επίσης το υψηλό ποσοστό πλήρους ύφεσης, που αποτελεί τελικό σημείο αυξανόμενης σπουδαιότητας για το πολλαπλό μυέλωμα. Στη γνώμη της CHMP, η προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη περιγράφει σαφώς έναν σχετικά μικρό πληθυσμό ασθενών οι οποίοι δεν μπορούν να επωφεληθούν από τα αποτελεσματικότερα θεραπευτικά σχήματα μελφαλάνης-πρεδνιζόνης-θαλιδομίδης (MPT) που κυκλοφόρησαν πρόσφατα ούτε από τα θεραπευτικά σχήματα μελφαλάνης-τοποτεκάνης-φωσφορικού VP-16 (MTV), στα οποία περιλαμβάνονται θαλιδομίδα ή βορτεζομίμη. Το γεγονός αυτό θα περιορίσει τον κίνδυνο ανεπαρκούς θεραπείας ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τις εν λόγω θεραπείες ή από τη χορήγηση εντατικής θεραπείας. Η CHMP συμφώνησε ότι η πολύ μικρή νευροτοξικότητα της βενδαμουςτίνης έχει καταδειχθεί από την κλινική χρήση της ουσίας κατά τη διάρκεια των περασμένων δεκαετιών.

Αποτελεσματικότητα της βενδαμουςτίνης στο ανθεκτικό στη ριτουξιμάμη μη Hodgkin λέμφωμα

Ο αιτών παρουσίασε μια βασική δοκιμή και μια υποστηρικτική μη ελεγχόμενη δοκιμή προς στήριξη της εν λόγω ένδειξης, σε συνδυασμό με ένα πρωτόκολλο και προκαταρκτικά δεδομένα για μία άλλη μη ελεγχόμενη δοκιμή παρόμοιου σχεδιασμού. Επιπλέον, ο αιτών πρότεινε τη διενέργεια μιας συγκριτικής μετεγκριτικής δοκιμής στις περιπτώσεις που παρουσιάζεται ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμη (βενδαμουςτίνη σε σύγκριση με τη βέλτιστη επιλογή του ερευνητή). Τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία σε αμφότερες τις δοκιμές ήταν το ποσοστό συνολικής απόκρισης και η διάρκεια της απόκρισης. Η αποτελεσματικότητα στο ανθεκτικό στη ριτουξιμάμη μη Hodgkin λέμφωμα υποστηρίζεται από ποσοστό συνολικής επιβίωσης 75%, ποσοστό μερικής απόκρισης 58% και ποσοστό πλήρους απόκρισης 14% με μέση διάρκεια απόκρισης 40,14 εβδομάδες. Από τις αναλύσεις των υποομάδων σχετικά με τα αποτελέσματα του ποσοστού συνολικής απόκρισης, του ποσοστού εκδήλωσης της νόσου και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου προκύπτουν συνολικά ομοιογενή αποτελέσματα. Επιπλέον, στο 78% των ασθενών που μετείχαν στην υποστηρικτική μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση του φορτίου του όγκου κατά περισσότερο από 50%, γεγονός που υποδεικνύει πιθανό κλινικό όφελος για τον εν λόγω πληθυσμό. Ο αιτών παρουσίασε ένα απόσπασμα από την τελική ανάλυση δοκιμής με θεραπεία πρώτης γραμμής, στην οποία συγκρίθηκε η βενδαμουςτίνη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη (B-R) με θεραπεία με R-CHOP [ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδα, υδροξυ-δαουνορουβικίνη (Adriamycin), Oncovin (βινκριστίνη) και πρεδνιζόνη], από το οποίο προκύπτει η αποτελεσματικότητα της βενδαμουςτίνης έναντι των CHOP. Στη δοκιμή μετείχαν 549 ασθενείς και το ποσοστό συνολικής απόκρισης ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων (93,8% έναντι 93,5%). Το ποσοστό πλήρους απόκρισης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για την ομάδα βενδαμουςτίνης-ριτουξιμάμης (40,1 έναντι 30,8%), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν μεγαλύτερη (54,8 έναντι 34,8 μήνες) και η αναλογία κινδύνου ήταν 0,5765. Σύμφωνα με τον αιτούντα, η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε με μικρότερη τοξικότητα. Ο αιτών επεσήμανε επίσης ότι επί του παρόντος υπάρχει μία μόνο εγκεκριμένη ανοσοθεραπεία με ακτινοβολία για τους ασθενείς με ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμη, και συνέκρινε τις ειδικές απαιτήσεις επιλεξιμότητας και τις περίπλοκες προϋποθέσεις χορήγησης της εν λόγω θεραπείας με την εύκολη χορήγηση της βενδαμουςτίνης και τη γνωστή εικόνα ασφάλειάς της. Τέλος, ο αιτών εξέτασε τα εμπόδια ως προς τη διενέργεια τυχαιοποιημένης μελέτης κατάλληλης για τη στήριξη της παρούσας αίτησης και την επιλογή κατάλληλου πρωτεύοντος τελικού σημείου, διατυπώνοντας ανησυχίες σχετικά με τις επιπτώσεις των περιορισμών που θέτουν οι επί του παρόντος διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμη (britumomab tiuxetan) σε ό,τι αφορά τη συμμετοχή ασθενών, καθώς και τις δεοντολογικές ανησυχίες ως προς τη σύγκριση με τις βέλτιστες επιλογές του ερευνητή. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου αν και θα μπορούσε να είναι το βέλτιστο πρωτεύον τελικό σημείο σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με δευτερεύον τελικό σημείο το ποσοστό συνολικής απόκρισης, θα απαιτούσε αποτρεπτικά μεγάλο αριθμό ασθενών προκειμένου να διαμορφωθεί μια προσέγγιση επιβεβαίωσης. Συμπερασματικά, ο αιτών αναγνώρισε ότι σε περίπτωση ανεπαρκούς

συνολικής τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας ή ασαφούς εικόνας ασφάλειας ενδέχεται να απαιτείται τυχαιοποιημένη μελέτη, ενώ στην περίπτωση της βενδαμουστίνης, η εικόνα ασφάλειας είναι σαφής και η αποτελεσματικότητα υποστηρίζεται από τη μακρόχρονη κλινική εμπειρία.

Η CHMP έκρινε ότι η μακρόχρονη κλινική εμπειρία, η επαρκώς τεκμηριωμένη εικόνα ασφάλειας με αντιμετωπίσιμη τοξικότητα και τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στις υποβληθείσες δοκιμές υποστηρίζουν τη χρήση βενδαμουστίνης σε πληθυσμό που χρειάζεται περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές. Ο αιτών υπέβαλε επίσης μια έκθεση μελέτης από μια πρόσθετη μη ελεγχόμενη μελέτη που διενεργήθηκε στην Ιαπωνία, στην οποία τα συνολικά αποτελέσματα συμφωνούσαν με την προηγούμενη εμπειρία. Η διαρκής απόκριση ενδέχεται να συνδέεται με το όφελος για τους ασθενείς, λόγω της κλινικά σημαντικής μείωσης του φορτίου της νόσου (υποχώρηση της μετρήσιμης νόσου κατά περισσότερο από 50% στο 78% των ασθενών). Η CHMP συμφώνησε επίσης με τα εμπόδια όπως αυτά παρουσιάστηκαν από τον αιτούντα, παρότι έκρινε ότι η ανωτερότητα της βενδαμουστίνης εικάζεται, ελλείπει ελεγχόμενων δεδομένων. Σε ό,τι αφορά τη μελέτη StiL, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι παρά το γεγονός ότι μία μεμονωμένη δοκιμή δεν πρέπει να αποτελεί τη βάση αλλαγής του προτύπου περίθαλψης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, τα δεδομένα καταδεικνύουν την ανωτερότητα της βενδαμουστίνης έναντι ενός καθιερωμένου συνδυασμού σχημάτων χημειοθεραπείας, (κάθε ένα σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη) γεγονός που παρέχει σαφώς μια συλλογιστική για τη χρήση βενδαμουστίνης και στις ανθεκτικές περιπτώσεις. Η CHMP έλαβε υπόψη την πρόταση του αιτούντος για τη διενέργεια τυχαιοποιημένης δοκιμής σύγκρισης της βενδαμουστίνης με τη βέλτιστη επιλογή του ερευνητή και διατύπωσε τη γνώμη ότι μια τέτοια μελέτη θα παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για τη σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με τις υφιστάμενες θεραπευτικές επιλογές. Λαμβάνοντας υπόψη τη δέσμευση του αιτούντος για τη διενέργεια αυτής της μετεγκριτικής μελέτης, η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα είναι επαρκή για τη συγκεκριμένη περιορισμένη ένδειξη, παρά το γεγονός ότι δεν συμμορφώνονται προς τα κριτήρια που καθορίζονται από την «κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων για χρήση από τον άνθρωπο».

Πορίσματα

Η CHMP έλαβε υπόψη τις υποβληθείσες δοκιμές για την αξιολόγηση του ρόλου της βενδαμουστίνης στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στο πολλαπλό μυέλωμα και στο ανθεκτικό στη ριτουξιμάμπη μη Hodgkin λέμφωμα. Η ποιότητα των υποβληθεισών δοκιμών δεν είναι σταθερή, ιδίως σε ό,τι αφορά τις ενδείξεις για τις οποίες είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα του προϊόντος, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, όπου ο σχεδιασμός των μελετών υπολείπεται των υφιστάμενων προτύπων. Ωστόσο, η έλλειψη δεδομένων αποτελεσματικότητας σύμφωνων με τη Διεθνή Διάσκεψη Εναρμόνισης αντισταθμίζεται από την επαρκώς τεκμηριωμένη εικόνα ασφάλειας με αναμενόμενη και αντιμετωπίσιμη τοξικότητα. Επιπλέον, η εικόνα ασφάλειας της βενδαμουστίνης που παρουσιάζεται στην ΠΧΠ συμφωνεί με την προηγούμενη εμπειρία. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική για όλες τις αιτούμενες ενδείξεις, πλην όμως με διαφορετικό βαθμό βεβαιότητας. Σε ό,τι αφορά το πολλαπλό μυέλωμα, η μακροχρόνια χρήση βενδαμουστίνης υπερτερεί της έλλειψης σαφών δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη συγκεκριμένη υποομάδα πληθυσμού ασθενών. Σε ό,τι αφορά την ένδειξη ανθεκτικού στη ριτουξιμάμπη μη Hodgkin λεμφώματος, η έλλειψη ελεγχόμενων δεδομένων είναι αποδεκτή υπό την προϋπόθεση ότι στη διατύπωση της ένδειξης είναι σαφής η αναφορά στην ανθεκτική μορφή της νόσου. Παρόλα αυτά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η μελέτη επιβεβαίωσης για τη σύγκριση της βενδαμουστίνης με τη βέλτιστη επιλογή του ερευνητή μέσω στοιχείων σχετικά με το χρόνο που μεσολαβεί έως την εκδήλωση συμβάματος πρέπει να διενεργηθεί ως μετεγκριτική μελέτη. Σύμφωνα με τα υποβληθέντα δεδομένα και ενόψει της ανάληψης επαρκών δεσμεύσεων, η CHMP έκρινε ότι οι αναφερόμενες ενδείξεις είναι αποδεκτές.

Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες ενδείξεις:

«Θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (στάδιο Binet B ή C) σε ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία συνδυασμού με φλνταραβίνη δεν είναι κατάλληλη.

Μονοθεραπεία για το βραδείας εξέλιξης μη Hodgkin λέμφωμα σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός των 6 μηνών μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή

θεραπευτικό σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη.

Θεραπεία πρώτης γραμμής για το πολλαπλό μυέλωμα (Durie-Salmon στάδιο II σε εξέλιξη ή στάδιο III) σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων και οι οποίοι πάσχουν κατά τη διάγνωση από κλινική νευροπάθεια γεγονός που αποκλείει τη χρήση θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν θαλιδομίδη ή βορτεζομίμπη».

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- τα υποβληθέντα δεδομένα είναι επαρκή για τη διαπίστωση θετικής σχέσης οφέλους/κινδύνου για τις αναφερόμενες ενδείξεις, πλην όμως με διαφορετικό βαθμό βεβαιότητας

- η έλλειψη δεδομένων αποτελεσματικότητας σύμφωνων με τη Διεθνή Διάσκεψη Εναρμόνισης αντισταθμίζεται από την επαρκώς τεκμηριωμένη εικόνα ασφάλειας με αναμενόμενη και αντιμετωπίσιμη τοξικότητα η οποία αντικατοπτρίζεται επαρκώς στις προτεινόμενες πληροφορίες του προϊόντος

- κρίνεται ικανοποιητική η δέσμευση του αιτούντος να διενεργήσει μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας συγκριτική δοκιμή σε ασθενείς ανθιστάμενους σε προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη

η CHMP συνέστησε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας στις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης συμφωνούν με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III για το Levact και σχετικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδοχές που προέκυψαν στο πλαίσιο της διαδικασίας που ακολούθησε η ομάδα συντονισμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

Ο ΚΑΚ θα διενεργήσει, στο πλαίσιο της δέσμευσής του μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, μια συγκριτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 3 για την εξέταση της αποτελεσματικότητας της βενδαμουςτίνης στη θεραπεία ασθενών με βραδείας εξέλιξης μη Hodgkin λέμφωμα ανθιστάμενο στη ριτουξιμάμπη.