

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Bélgica	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Dinamarca	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Finlandia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Francia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Alemania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Irlanda	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Italia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Noruega	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Polonia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
España	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Levact	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa
Reino Unido	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvo para concentrado para solución para infusión	Vía intervenosa

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LEVACT Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Levact contiene bendamustina, un alquilante antitumoral que actúa alterando las funciones de la matriz del ADN y la síntesis y reparación del ADN. La bendamustina empezó a utilizarse clínicamente como antineoplásico en la República Democrática Alemana en 1971, por lo que existe una experiencia clínica considerable con la bendamustina en Alemania. Se presentó una solicitud para un procedimiento descentralizado en noviembre de 2007 para las tres indicaciones siguientes: tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC), tratamiento de primera línea del linfoma no hodgkiniano (LNH) inactivo avanzado en pacientes resistentes al rituximab y mieloma múltiple (MM) avanzado. Durante este procedimiento, todos los Estados miembros afectados aceptaron la indicación en la LLC, pero no se alcanzó un acuerdo en las indicaciones del MM y el LNH. Algunos Estados miembros afectados señalaron posibles riesgos graves para la salud pública con respecto a la eficacia del medicamento en estas indicaciones, teniendo en cuenta que no se había demostrado que tuviera una eficacia no inferior o superior en comparación con los regímenes de quimioterapia reconocidos que se recomiendan en las directrices internacionales. Posteriormente, el procedimiento se remitió al CHMP.

Eficacia de la bendamustina en el mieloma múltiple (MM)

El solicitante presentó los datos procedentes de un ensayo fundamental prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado para comparar la eficacia de la quimioterapia de primera línea con bendamustina y prednisona (BP) frente a melfalán y prednisona (MP) en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente. Los criterios de valoración principales fueron el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y los criterios de valoración secundarios fueron el tiempo de supervivencia, la tasa de supervivencia al cabo de 2 años, la tasa y la duración de la remisión, la toxicidad, la calidad de vida y la resistencia cruzada. Los pacientes del grupo de BP demostraron un TFT más prolongado (14 frente a 9 meses) y un porcentaje mayor de remisión completa (32% frente al 11%). Según la directriz sobre antineoplásicos del CHMP (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), el TFT como criterio de valoración principal no permite la evaluación de la eficacia. El solicitante presentó, por tanto, un cálculo retrospectivo de la supervivencia sin progresión (SSP) en el que se constató una ventaja en el grupo de BP (15 frente a 12 meses), pero con significación estadística dudosa. Sólo la tasa de respuesta global (TRG) y las tasas de remisión completa fueron superiores en el grupo de BP. Aunque la duración de la remisión fue más prolongada en el grupo de BP (18 frente a 12 meses), la supervivencia global fue similar (35 frente a 33 meses). El análisis de subgrupos planificado de forma prospectiva en pacientes mayores de 60 años mostró una ventaja de BP sobre MP en cuanto al TFT (14 frente a 9 meses) y también en lo que respecta a la SSP (18 frente a 11 meses). El solicitante presentó resultados similares coherentes obtenidos en pacientes mayores de 65 años y aportó además los informes de casos de pacientes con MM fuertemente pretratados y de otros pacientes resistentes al tratamiento que fue posible rescatar mediante tratamiento con bendamustina en combinación. Por último, el solicitante mencionó los perfiles de neurotoxicidad característicos de medicamentos recientemente autorizados y subrayó el perfil de toxicidad sin superposición y bien conocido de la bendamustina (ausencia de neurotoxicidad) en los pacientes para los que no están indicados ni la talidomida ni el bortezomib.

El CHMP tomó nota de las deficiencias metodológicas y de procedimientos de los ensayos clínicos presentados, y señaló que el criterio de valoración principal y el cálculo retrospectivo de la SSP suscitan críticas legítimas, pero no consideró que el grupo de control hubiera sido tratado de forma insuficiente. El CHMP convino en que la pauta de BP presentaba una eficacia documentada en el mieloma múltiple, como evidenció la mediana más prolongada de SSP y TFT en comparación con el grupo de MP. Los resultados en los subgrupos de pacientes de más de 60 ó 65 años son coherentes y, en la práctica clínica, la Sociedad Alemana de Oncología recomienda actualmente la administración de bendamustina en combinación con prednisona a los pacientes mayores de 80 años. Esto confirma que la eficacia de la bendamustina no se ve

contrarrestada por problemas de seguridad en los pacientes más debilitados. La elevada tasa de remisiones completas, un criterio de valoración cada vez más importante en el mieloma múltiple, es otra prueba que avala la eficacia de la bendamustina. En opinión del CHMP, la indicación restringida propuesta describe claramente a una población de pacientes relativamente escasa que no puede beneficiarse de las mejores pautas introducidas recientemente: MPT (melfalán, prednisona y talidomida) o MVT (melfalán, topotecán y fosfato de VP- 16), ni de talidomida o bortezomib. Esto limitará el riesgo de tratar insuficientemente a los pacientes que podrían beneficiarse de estos tratamientos o de tratamientos de alta intensidad. El CHMP convino que los últimos decenios de uso clínico han demostrado la muy baja neurotoxicidad de la bendamustina.

Eficacia de la bendamustina en el linfoma no hodgkiniano (LNH) refractario al rituximab

El solicitante presentó un ensayo fundamental y un ensayo no controlado complementario en apoyo de esta indicación, junto con un protocolo y datos preliminares para otro ensayo no controlado de concepción similar. Además, el solicitante propuso llevar a cabo un ensayo comparativo posterior a la autorización en el contexto clínico de pacientes refractarios al rituximab (bendamustina en comparación con el tratamiento idóneo elegido por el investigador). Los criterios de valoración principales en ambos ensayos fueron la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta. La eficacia en el LNH resistente al rituximab está respaldada por tasas de respuestas globales (TRG) del 75%, una respuesta parcial del 58% y una respuesta completa (RC) del 14%, con una duración media de respuesta de 40,14 semanas. Los análisis por subgrupos de la TRG, la tasa de enfermedad y la SSP demuestran una homogeneidad global de los resultados. Además, se observó una reducción de la masa tumoral de más del 50% en el 78% de los pacientes del estudio complementario, lo que indica un beneficio clínico probable en esta población. El solicitante presentó un resumen del análisis final de un ensayo en el tratamiento de primera línea, en el que se comparó bendamustina en combinación con rituximab (B-R) frente a R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina (Adriamycin), Oncovin (vincristina) y prednisona), que permite deducir la contribución de la bendamustina frente a CHOP. En el ensayo participaron 549 pacientes y la TRG fue similar en los dos grupos (93,8% frente al 93,5%). La tasa de RC fue significativamente mayor en el grupo de B-R (40,1 frente al 30,8%), la SSP fue más prolongada (54,8 frente a 34,8 meses) y la razón de riesgos instantáneos (RRI) fue del 0,5765. Según el solicitante, se alcanzó una eficacia superior con una menor toxicidad. El solicitante también señaló que en la actualidad sólo existe una radioinmunoterapia aprobada para los pacientes refractarios al tratamiento con rituximab, y comparó los requisitos de elegibilidad específicos y las complejas condiciones de administración de este tratamiento con la facilidad de administración de la bendamustina y su perfil de seguridad reconocido. Por último, el solicitante abordó los obstáculos asociados a la realización de un estudio aleatorizado válido para respaldar la solicitud actual y a la elección de un criterio de valoración principal adecuado, para lo cual destacó las consecuencias que tienen para el reclutamiento de pacientes las limitaciones de la única opción terapéutica disponible actualmente para los pacientes resistentes al tratamiento con rituximab (britumomab tiuxetano) y los problemas éticos de la comparación con el mejor tratamiento elegido por los investigadores. Aunque la SSP sea el mejor criterio de valoración principal en un estudio aleatorizado, con la TRG como criterio de valoración secundario, esto exigiría un número prohibitivamente amplio de pacientes para un abordaje de confirmación. En conclusión, el solicitante reconoció que un estudio aleatorizado puede ser necesario si no se dispone de suficientes pruebas de eficacia o si el perfil de seguridad es dudoso, pero en el caso de la bendamustina, el perfil de seguridad está confirmado y la eficacia está respaldada por la dilatada experiencia clínica.

El CHMP consideró que la prolongada experiencia clínica, el perfil de seguridad bien establecido consistente en efectos tóxicos controlables y los resultados prometedores presentados en los ensayos clínicos presentados avalan el uso de la bendamustina en una población que necesita otras opciones terapéuticas. El solicitante presentó también el informe de otro estudio no controlado realizado en Japón, en el que los resultados globales fueron coherentes con la experiencia anterior. Las respuestas duraderas pueden estar relacionadas con el beneficio que supone para los pacientes la reducción clínicamente importante del volumen tumoral (disminución mayor del 50% de la enfermedad mensurable en el 78% de

los pacientes). El CHMP admitió también los obstáculos señalados por el solicitante, pero consideró que, a falta de datos controlados, no puede sino suponerse la superioridad de la bendamustina. Respecto al estudio StiL, el CHMP opinó que aunque un único ensayo no debe ser la base para modificar la norma del tratamiento de primera línea, los datos demuestran la superioridad de la bendamustina sobre un régimen de quimioterapia de combinación establecido (ambos en combinación con rituximab), lo que justifica claramente la utilización de bendamustina también en el contexto de los tumores resistentes. El CHMP tuvo en cuenta la propuesta del solicitante para realizar un ensayo aleatorizado de comparación entre bendamustina y el mejor tratamiento elegido por el investigador y señaló que este estudio aportará información valiosa sobre la eficacia y la seguridad relativas en comparación con las opciones utilizadas actualmente. Teniendo en cuenta el compromiso del solicitante de realizar este estudio posterior a la autorización, el CHMP consideró que los datos presentados son suficientes para esta indicación limitada, si bien no cumplen los criterios de la «Directriz sobre la evaluación de medicamentos contra el cáncer en el ser humano».

Conclusión

El CHMP tomó nota de los ensayos clínicos presentados para valorar la función de la bendamustina en la LLC, el MM y el LNH resistente al rituximab. La calidad de los ensayos clínicos presentados es variable, sobre todo en las indicaciones para las que se conoce la eficacia del producto, como el mieloma múltiple, ya que el diseño de los estudios es débil en comparación con las normas actuales. Sin embargo, esta falta de datos de eficacia en cumplimiento de la ICH se compensa con un perfil de seguridad bien establecido y efectos tóxicos esperados y controlables. Además, el perfil de seguridad de la bendamustina presentado en el RCP coincide con la experiencia previa. Por consiguiente, el CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo es favorable para todas las indicaciones solicitadas, aunque con diferentes grados de certeza. En el mieloma múltiple, el uso prolongado de la bendamustina prima sobre la falta de datos de eficacia claros en este subgrupo específico de la población de pacientes. Respecto a la indicación de LNH refractaria al rituximab, puede aceptarse la falta de datos controlados siempre que el texto de la indicación refleje claramente la naturaleza refractaria al tratamiento de la enfermedad. No obstante, el dictamen del CHMP fue que, una vez concedida la autorización, debe realizarse un estudio confirmatorio en el que se compare la bendamustina con el tratamiento idónea elegido por el investigador utilizando datos de tiempo hasta el acontecimiento. Basándose en los datos presentados y a la vista de los compromisos, el CHMP consideró que las indicaciones mencionadas podían aprobarse.

En conclusión, el CHMP aprobó las indicaciones siguientes:

«Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes para los que no es adecuada la quimioterapia de combinación con fludarabina.

Linfomas no hodgkinianos inactivos en monoterapia para los pacientes que han presentado progresión durante el tratamiento con rituximab o un régimen con rituximab o en los 6 meses siguientes.

Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tienen una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.»

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

Considerando

- que los datos presentados son suficientes para concluir que existe una relación beneficio-riesgo favorable para las indicaciones mencionadas, aunque con diferentes grados de certeza;

- que la ausencia de datos de eficacia en cumplimiento de la ICH se compensa con un perfil de seguridad bien establecido y efectos tóxicos esperados y controlables que se reflejan correctamente en la información del producto propuesta;

- que el compromiso del solicitante de llevar a cabo un ensayo comparativo posterior a la autorización en pacientes resistentes al tratamiento previo con rituximab se considera satisfactorio;

el CHMP ha recomendado conceder las autorizaciones de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de la documentación de Levact y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

Los TAC realizarán, una vez concedida la autorización de comercialización, un estudio multicéntrico, aleatorizado y comparativo en fase 3 para investigar la eficacia de la bendamustina en el tratamiento de los pacientes con linfoma no hodgkiniano inactivo resistente al rituximab.