

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMPs</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Belgia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Taani	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Soome	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Prantsusmaa	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Saksamaa	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Iirimaa	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne
Itaalia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentraadi pulber	Intravenoosne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMPs</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Luksemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentradi pulber	Intravenoosne
Norra	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentradi pulber	Intravenoosne
Poola	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentradi pulber	Intravenoosne
Hispaania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Levact	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentradi pulber	Intravenoosne
Ühendkuningriik	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksamaa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Infusioonilahuse kontsentradi pulber	Intravenoosne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LEVACTI JA SARNASTE NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Levact sisaldab bendamustiini, alkuülivat kasvajavastast ainet, mis toimib DNA maatriksi funktsioonide ning DNA sünteesi ja parandamise kahjustamise teel. Bendamustiini on Saksa Demokraatlikus Vabariigis kasvajavastase ainena kasutatud 1971. aastast ja seetõttu on Saksamaal märkimisväärne bendamustiini kliiniline kasutamiskogemus. Taotlus detsentraliseeritud menetluseks esitati 2007. aasta novembris järgmise kolme näidustuse jaoks: kroonilise lümfotsüütiline leukeemia esmavaliku ravi, edasiarenenud aeglaselt kulgeva mitte-Hodgkini lümfoomi esmavaliku ravi rituksimaabi ravile mitteallunud patsientidel ja edasiarenenud hulgimüeloomi ravi. Selle menetluse ajal nõustusid kõik asjaomased liikmesriigid kroonilise lümfotsüütilise leukeemia näidustusega, kuid hulgimüeloomi ja mitte-Hodgkini lümfoomi näidustuste suhtes kokkuleppele ei jõutud. Mitmed vastavad liikmesriigid tõid välja potentsiaalselt tõsisemaid riske rahvatervisele seoses selle ravimi efektiivsusega nende näidustuste puhul, kui arvestada, et ei ole näidatud efektiivsuse halvemust või paremust võrreldes hästi tõestatud kemoterapia režiimidega, mida soovitatakse rahvusvahelistes juhistes. Menetlus edastati seejärel inimravimite komiteele.

Bendamustiini efektiivsus hulgimüeloomi korral

Taotleja esitas prospektiivse, mitmekeskuselise, randomiseeritud ja kontrollitud põhiuuringu andmed, kus võrreldi esmavaliku kemoterapiate efektiivsust ehk bendamustiini ja prednisooni ning melfalaani ja prednisooni kasutamist patsientidel, kellel esines varem ravimata hulgimüeloom. Esmane tulemusnäitaja oli aeg ravi ebaõnnestumiseni (ingl *time to treatment failure*, TTF) ning teised tulemusnäitajad olid elulemuse aeg, elulemus pärast 2 aastat, remissiooni kiirus ja kestus, toksilisus, elukvaliteet ja ristuv resistentsus. Bendamustiini ja prednisooni rühma patsientidel oli pikem TTF (14 vs. 9 kuud) ja täielike remissioonide suurem osakaal (32% vs. 11%). Inimravimite komitee kasvajavastase juhise (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) kohaselt ei võimalda TTF esmase tulemusnäitajana efektiivsust hinnata. Taotleja esitas seejärel progressioonivaba elulemuse (ingl *progression free survival*, PFS) retrospektiivse kalkultatsiooni, mis näitas bendamustiini ja prednisooni rühma paremust (15 vs. 12 kuud), kuid statistiline olulisus oli piiripealne. Bendamustiini ja prednisooni rühmas olid paremad ainult üldine ravivastuse määr ja täieliku remissiooni määrad. Isegi kui remissioon kestis bendamustiini ja prednisooni rühmas kauem (18 vs. 12 kuud), oli üldine elulemus sarnane (35 vs. 33 kuud). Prospektiivselt planeeritud üle 60-aastaste patsientide alarühma analüüs näitas bendamustiini ja prednisooni paremust võrreldes melfalaani ja prednisooniga TTF-i osas (14 vs. 9 kuud) ning samuti PFS-i osas (18 vs. 11 kuud). Taotleja esitas sarnased kooskõlas olevad tulemused ka > 65-aastaste patsientide kohta ja esitas ka juhtumi aruande varem rohkelt ravi saanud ning muidu ravile halvasti alluva hulgimüeloomiga patsientide kohta, keda bendamustiini kombinatsioonravi päästa saaks. Lõpuks märkis taotleja hiljuti müügiloleva saanud ravimite iseloomulikke neurotoksilisuse profiile ning rõhutas bendamustiini mittekatuvat ja hästi tõestatud toksilisuse profiili (neurotoksilise toimet) patsientidel, keda ei saa ravida talidomiidi või bortesomiibiga.

Inimravimite komitee tõi välja esitatud uuringute metodoloogilised ja protseduurilised puudujäägid ning selle, et esmane tulemusnäitaja ja PFS-i retrospektiivne kalkultatsioon sattusid õigustatult kriitika alla, kuid ei leidnud, et kontrollrühm oleks alaravitud. Inimravimite komitee nõustus, et bendamustiini ja prednisooni ravirežiimil on võrreldes melfalaani ja prednisooni rühmaga dokumenteeritud efektiivsus hulgimüeloomi ravis, nagu on näidanud pikem keskmine PFS ja TTF. Tulemused üle 60- või 65-aastaste patsientide alarühmades on kooskõlas teiste tulemustega. Praegu soovitab Saksamaa onkoloogiaühing kliinilises praktikas üle 80-aastastel patsientidel kasutada bendamustiini koos prednisooniga. See kinnitab, et tundlikumate patsientide ohutusega seotud probleemid ei halvenda bendamustiini efektiivsust. Toetavaid tõendeid bendamustiini efektiivsuse kohta võib leida ka väga kõrge täieliku remissiooni määrast, mis on hulgimüeloomi puhul üha suureneva tähtsusega tulemusnäitaja. Inimravimite komitee arvates kirjeldab väljapakutud piiratud näidustus selgelt üsna

väikest patsientide populatsiooni, kes ei saaks kasu parematest, hiljuti kasutuselevõetud MPT (melfalaan, prednisoon ja talidomiid) või MTV (melfalaan, topotekaan ja VP-16 fosfaat) ravirežiimidest, sh talidomiidist või bortesomiibist. See piirab selliste patsientide alaravimise riski, kelle puhul ilmneks kasulikkus nende ravirežiimide kasutamise või intensiivsema ravi korral. Inimravimite komitee oli nõus, et viimaste aastakümnete jooksul on kliiniline kasutus näidanud bendamustiini puhul väga väikest neurotoksilisust.

Bendamustiini efektiivsus rituksimaabile mitteallunud mitte-Hodgkini lümfoomi korral

Taotleja esitas selle näidustuse pooldamiseks toetava kontrollimata põhiuuringu andmed koos protokolliga ning eelandmetega teisest samasuguse ülesehitusega kontrollimata uuringust. Lisaks pakkus taotleja välja võimaluse teha loa andmise järgne võrdlev uuring rituksimaab ravile mitteallunud patsientidel (bendamustiin võrreldes uurija parimal äranägemisel valitud ravimiga). Mõlema uuringu jagatud esmased tulemusnäitajad olid üldine ravile reageerimise määr ja ravivastuse kestus. *Efektiivsust* rituksimaabile mitteallunud mitte-Hodgkini lümfoomi puhul toetas 75%-line üldine ravivastuse määr, 58%-line osalise ravivastuse määr ja 14%-line täieliku ravivastuse määr. Keskmise ravivastuse kestus oli 40,14 nädalat. Alarühmade üldise ravivastuse määra, haiguse esinemissageduse ja PFS-i analüüside tulemused näitasid üldiseid ühtseid tulemusi. Lisaks täheldati kasvaja tingitud haiguskoormuse 50%-list vähenemist 78%-l täiendavas uuringus osalenud patsientidest, mis viitab tõenäolisele kliinilisele kasulikkusele selles populatsioonis. Taotleja esitas kokkuvõtte esmavaliku tingimustes läbiviidud uuringu lõplikust analüüsist, kus bendamustiini kombinatsiooni rituksimaabiga (B-R) võrreldi R-CHOP [rituksimaab, tsüklofosfamiid, hüdroksüdaunorubiin (adriamütsiin), Oncovini (vinkristiin) ja prednisoon] raviga, mis võimaldas tuletada võrdluse bendamustiin vs. CHOP. Selles uuringus osales 549 patsienti ja üldine ravivastuse määr oli mõlemas rühmas sarnane (93,8% vs. 93,5%). Täieliku ravivastuse määr oli märkimisväärselt suurem bendamustiini ja rituksimaabi kombinatsioonrühmas (40,1 vs. 30,8%), PFS oli suurem (54,8 vs. 34,8 kuud) ja riskide suhe oli 0,5765. Taotleja väitis, et parem efektiivsus saavutati väiksema toksilisusega. Taotleja märkis ka, et praegu on ainult üks heakskiidetud radioimmuunteraapia rituksimaabi ravile mitteallunud patsientidele võrreldes selle ravi spetsiifilise sobivuse nõudeid ja keerulisi manustamistingimusi bendamustiini manustamise kerguse ning hästi tuntud ohutusprofiiliga. Lõpuks arutles taotleja randomiseeritud uuringu läbiviimisega seotud takistuste üle, kuid uuring toetaks taotleja sõnul praegust rakendust. Taotleja vaagis ka raskusi sobiva esmase tulemusnäitaja valikul, mis tõstatab probleemi, millist mõju avaldab piirangute seadmine ainsale praegu rituksimaabi ravile mitteallunud patsientide jaoks saadaolevale ravivõimalusele (ibritumomabtiuksetaan) ja tõstatab eetilisi probleeme, mis on seotud võrdlusega uurija parimal äranägemisel valitud ravimiga. Samas, kui randomiseeritud uuringus on PFS parim esmane tulemusnäitaja ning üldine ravivastuse määr teisene tulemusnäitaja, vajab see kinnitavaks lähenemiseks nii suurt hulka patsiente, et see muutuks takistuseks. Kokkuvõtteks tunnistas taotleja, et randomiseeritud uuringut võib vaja olla, kui preparaadi puhul on ebapiisavalt üldisi tõendeid efektiivsuse kohta või kui ohutusprofiil on ebaselge, v.a bendamustiini puhul, mille ohutusprofiil on selge ja mille efektiivsust toetab pikaajaline kliiniline kogemus.

Inimravimite komitee leidis, et pikaajaline kliiniline kogemus, hästi tõestatud ohutusprofiil koos ravitava toksilisusega ja paljulubavad tulemused, mida näidati esitatud uuringutes, toetavad bendamustiini kasutamist populatsioonis, kus on vaja täiendavaid ravivõimalusi. Taotleja esitas ka uuringu aruande täiendava kontrollimata uuringu kohta, mis viidi läbi Jaapanis ja mille üldised tulemused olid kooskõlas varasema kogemusega. Püsivaid ravivastuseid võib seostada kasuliku toimega patsientidele kliiniliselt olulise haiguskoormuse vähenemise näol (määratava haiguse taseme rohkem kui 50%-line langus 78%-l patsientidest). Inimravimite komitee nõustus ka taotleja mainitud takistustega, kuigi leidis, et bendamustiini paremust saab ainult eeldada, sest kontrollandmed puuduvad. Uuringu StiL puhul oli inimravimite komitee arvamisel, et kuigi standardravi esmavaliku muutmisel ei tohiks lähtuda ainult ühest uuringust, näitavad andmed bendamustiini paremust kasutatava kemoterapia režiimi suhtes (iga kombinatsioon rituksimaabiga), mis annab selgelt põhjenduse bendamustiini kasutamiseks ka ravile halvasti alluva haiguse puhul. Inimravimite komitee tunnustas taotleja ettepanekut viia läbi randomiseeritud uuring, kus bendamustiini võrreldakse uurija parimal äranägemisel valitud ravimiga, ning oli arvamisel, et selline uuring annaks vajalikku teavet suhtelise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes praegu kasutatavate ravivõimalustega. Tunnustades

taotleja valmisolekut selle loa andmise järgse uuringu tegemiseks, leidis inimravimite komitee seega, et esitatud andmed on piiratud näidustuseks piisavad, isegi kui esitatud andmed ei vasta kriteeriumitele, mis on esitatud dokumendis „Kasvajavastaste ravimite hindamise juhend inimesel“.

Järeldus

Inimravimite komitee tunnustas esitatud uuringuid, kus hinnati bendamustiini osa kroonilise lümfotsüütilise leukeemia, hulgimüeloomi ja rituksimaabile mitteallunud mitte-Hodgkini lümfoomi ravis. Esitatud uuringute kvaliteet on varieeruv, eelkõige näidustuste puhul, kui on juba teada, et ravim on efektiivne, nagu hulgimüeloom, kus uuringu ülesehitus on nõrk võrreldes kehtivate standarditega. ICH-le vastavate efektiivsusandmete puudus aga on kompenseeritud hästi tõestatud ohutusprofiiliga ning ettenähtava ja ravitava toksilisusega. Lisaks on ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud bendamustiini ohutusprofiil kooskõlas eelneva kogemusega. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et kasulikkuse/riski suhe on positiivne kõigi taotletud näidustuste puhul, ehkki selle kindluse tasemed olid erinevad. Hulgimüeloomi ravi puhul kaalub bendamustiini pikaajaline kasutamine üles selgete efektiivsusandmete puudumise selle spetsiifilise patsientide populatsiooni alarühma kohta. Mis puutub näidustusse rituksimaabile mitteallunud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks, siis on kontrollitud andmete puudumine vastuvõetav, sest näidustuse sõnastus peegeldab selgelt selle haiguse halba allumist ravile. Sellest hoolimata oli inimravimite komitee arvamisel, et pärast loa andmist tuleb läbi viia kinnitav uuring, kus bendamustiini võrreldakse uurija parimal äranägemisel valitud raviga, kasutades andmeid sündmuseni kuluva aja kohta. Lähtudes esitatud andmetest ja küllaldasest valmisolekust leidis inimravimite komitee, et viidatud näidustused on sobivad.

Kokkuvõtteks võttis inimravimite komitee vastu järgmised näidustused:

„Esmavaliku ravi kroonilise lümfotsüütilise leukeemia (Binet' staadium B või C) korral patsientidele, kellel fludarabiini kombinatsiooniga kemoteraapiat kasutada ei saa.

Aeglaselt kulgeva mitte-Hodgkini lümfoomi monoteraapiaks patsientidele, kelle seisund on progresseerunud rituksimaabi või rituksimaabi ravi sisaldava ravirežiimiga tehtud ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda.

Hulgimüeloomi (Durie-Salmoni staadium II progresseerumisega või staadium III) esmavaliku raviks kombinatsioonis prednisooniga patsientidele, kes on vanemad kui 65 aastat ja kellele ei saa teha autoloogset tüvirakkude siirdamist ning kellel on diagnoosi panemise ajal kliiniline neuropaatia, mis välistab talidomiidi või bortesomiibi sisaldava ravirežiimi kasutamise.

POSITIIVSE ARVAMUSE PÕHJENDUS

Arvestades, et

- esitatud andmed on piisavad, et järeldada positiivset kasulikkuse/riski suhet viidatud näidustustel, ehkki selle kindluse tasemed olid erinevad;

- ICH-le vastavate efektiivsusandmete puudus on kompenseeritud hästi tõestatud ohutusprofiiliga ning ettenähtava ja ravitava toksilisusega, mida on korrektselt kajastatud väljapakutud ravimiinfos,

- taotleja valmisolekut selle loa väljastamise järgse uuringu tegemiseks rituksimaabi ravile mitteallunud patsientidel peetakse rahuldavaks,

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht jäävad samasuguseks, nagu koordinatsioonirühma menetluse käigus koostatud lõppversioonid, mis on esitatud Levacti preparaati ja sarnaseid nimetusi (vt I lisa) käsitlevas III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Kehtivad ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplikud versioonid.

IV LISA
MÜÜGILUBADE TINGIMUSED

Viiteliikmesriikide koordineeritavad pädevad riiklikud ametiasutused tagavad, et müügiloa hoidjad täidavad järgmised tingimused.

Müügiloa hoidja viib loa väljastamise järgse kohustuse korras läbi võrdleva randomiseerud mitmekeskuselise III faasi uuringu, et uurida bendamustiini efektiivsust aeglaselt kulgeva mitte-Hodgkini lümfoomi ravis rituksimaabi ravile mitteallunud patsientidel.