

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJASTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Belgia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Tanska	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Suomi	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Ranska	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Saksa	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Irlanti	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Italia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon

Luxemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Norja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Puola	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Espanja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Levact	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon
Iso-Britannia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Saksa	Ribomustin	2.5 mg/ml	Kuiva-aine infuusiokonsentraattiin, liuosta varten	Laskimoon

LIITE II

EMAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYÖNTEISELLE LAUSUNNOLLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ LEVACT JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Levact sisältää bendamustiinia, joka on kasvainten hoidossa käytettävä alkyloiva aine. Se vaikuttaa heikentämällä DNA:n matriksin toimintaa sekä DNA:n synteesiä ja korjausta. Bendamustiini on ollut kliinisessä käytössä kasvainsoluja tappavana tai niiden lisääntymistä estävänä aineena entisessä Itä-Saksassa vuodesta 1971 alkaen. Saksassa on siis hyvin paljon kliinistä kokemusta bendamustiinin käytöstä. Hakemus hajautettuun menettelyyn toimitettiin marraskuussa 2007 kolmea seuraavaa käyttöaihetta varten: kroonisen lymfosyyttisen leukemian (CLL:n) ensisijainen hoito, edenneen kipua aiheuttamattoman non-Hodgkin-lymfooman (NHL:n) ensisijainen hoito potilailla, joilla rituksimabihoito ei tuota tulosta, ja edenneen multipppelin myelooman (MM:n) hoito. Menettelyn aikana kaikki asiaan osalliset jäsenvaltiot hyväksyivät CLL-käyttöaiheen, mutta MM:n ja NHL:n osalta ne eivät päässeet yhteisymmärrykseen. Joukko asiaan osallisia jäsenvaltioita toi esiin kansanterveydelle mahdollisesti aiheutuvia vakavia riskejä, jotka koskevat lääkevalmisteen tehokkuutta näissä käyttöaiheissa. Jäsenvaltiot katsoivat, että lääkevalmisteen ei ollut osoitettu olevan yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin kemoterapiassa kansainvälisten suositusten mukaan vakiintuneesti käytettävät lääkevalmisteet. Menettely siirrettiin sen vuoksi lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Bendamustiinin tehokkuus multipppelin myelooman (MM:n) hoidossa

Myyntiluvan hakija toimitti aineistoa keskeisestä satunnaistetusta ja kontrolloidusta monikeskuseurantatutkimuksesta, jossa verrattiin bendamustiinilla ja prednisonilla (BP) annettua ensisijaista kemoterapiahoitoa melfalaani- ja prednisonihoitoon potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa multippeliin myeloomaan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hoidon tehon menettämiseen kulunut aika (time to treatment failure, TTF) ja toissijaisia päätetapahtumia olivat elossapysymisaika, elossapysymisaste kahden vuoden jälkeen, sairauden uusiutumisen aste ja kesto, toksisuus, elämänlaatu ja ristiresistenssi. BP-ryhmän potilailla TTF-aika oli pitempi (14 vs. 9 kuukautta), ja heidän osaltaan myös täydellistä remissiota esiintyi enemmän (32 prosenttia vs. 11 prosenttia). Lääkevalmistekomitean syövän hoitoa koskevien ohjeiden (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) mukaan tehokkuutta ei kuitenkaan voida arvioida, jos TTF on ensisijainen päätetapahtuma. Tämän vuoksi hakija toimitti takautuvan laskelman elossapysymisestä ilman sairauden etenemistä (progression free survival, PFS). Laskelman perusteella BP-ryhmän tulos oli hieman parempi kuin verrokkiryhmän (15 vs. 12 kuukautta), mutta tuloksen tilastollinen merkitsevyys on vähäinen. BP-ryhmässä vain kokonaishoitovaste ja täydellinen remissio olivat parempia kuin verrokkiryhmässä. Vaikka BP-ryhmässä remissiovaiheen kesto oli pidempi (18 vs. 12 kuukautta), yleinen elossapysymisaika oli sama (35 vs. 33 kuukautta). Seurantatutkimukseksi suunniteltu alaryhmäanalyysi yli 60-vuotiaiden potilaiden osalta osoitti, että BP-ryhmän TTF-tulos oli MP-ryhmää parempi (14 vs. 9 kuukautta). Tämä koskee myös PFS-aikaa (18 vs. 11 kuukautta). Hakija toimitti samankaltaisia tuloksia yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta sekä tapausraportteja MM-potilaista, joilla oli takanaan raskaita hoitoja muilla kemoterapiavalmisteilla. Nämä hoidot eivät olleet tuottaneet tulosta, mutta bendamustiinia sisältävän yhdistelmähoiton avulla potilaat voitiin kuitenkin pelastaa. Lisäksi hakija tarkasteli viime aikoina hyväksyttyjen lääkevalmisteiden neurotoksisuusprofiileja ja korosti, että bendamustiinin toksisuusprofiili (hermostolle myrkytön) ei ole niiden kanssa päällekkäinen, minkä lisäksi se on myös hyvin vakiintunut niiden potilaiden osalta, joita ei voida hoitaa talidomidilla tai bortetsomibilla.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetuissa tutkimuksissa oli tutkimusmenetelmiin ja tekotapoihin liittyviä puutteita ja että vaikka ensisijaista päätetapahtumaa ja PFS-ajan laskemista takautuvasti on perusteltua arvostella, verrokkiryhmän hoitotuloksia ei kuitenkaan voida pitää riittämättöminä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että BP-hoidon oli osoitettu olevan tehokas multipppelin myelooman hoidossa. Tämä näkyy siinä, että PFS- ja TTF-aikojen mediaani oli pidempi kuin MP-ryhmässä. Yli 60- tai 65-vuotiaista potilaista koostuvien alaryhmien hoitotulokset ovat johdonmukaiset; kliinisessä käytännössä Saksan onkologiyhdistys suosittelee bendamustiinin ja prednisonin yhdistelmähoitoa yli 80-vuotiaille potilaille. Tämä vahvistaa sen, ettei bendamustiinin tehokkuuteen liity iäkkäämpien potilaiden turvallisuutta koskevia huolenaiheita. Bendamustiinin tehokkuutta tukee myös se, että

täydellistä remissiota esiintyy hyvin paljon, mikä on yhä tärkeämpi päätetapahtuma multipplel myelooman hoidossa. Lääkevalmistekomitea katsoo, että hakijan ehdotuksen mukaisesti rajattu käyttöaihe koskee melko pientä potilasryhmää, joille muista hiljattain käyttöön otetuista hoidoista (MPT eli melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmä sekä MTV eli melfalaanin, topotekaanin ja VP-16-fosfaatin yhdistelmä sekä talidomidi tai bortetomibi) ei ole ollut apua. Tämä rajoittaa sitä riskiä, että näistä hoidoista tai tehohoidosta hyötävien potilaiden saama hoito olisi riittämätöntä. Lääkevalmistekomitea on samaa mieltä siitä, että viime vuosikymmenien aikainen kliininen käyttö on osoittanut, että bendamustiini on hermostolle myrkyllinen hyvin vähäisessä määrin.

Bendamustiinin tehokkuus rituksimabihoitoon vastaamattomassa non-Hodgkin-lymfoomassa (NHL)

Tämän käyttöaiheen tueksi hakija toimitti keskeisen ja käyttöaihetta tukevan kontrolloimattoman tutkimuksen sekä protokollan ja alustavaa aineistoa toisesta kontrolloimattomasta tutkimuksesta, joka on rakenteeltaan samanlainen. Lisäksi hakija ehdotti, että tehdään vertaileva markkinoille tulon jälkeinen tutkimus rituksimabihoitoon vastaamattomien tapausten osalta (bendamustiinia verrataan tutkijan parhaaksi katsomaan toiseen lääkkeeseen). Molemmissa tutkimuksissa muita ensisijaisia päätetapahtumia olivat yleinen hoitovaste ja sen kesto. Bendamustiinin tehokkuutta rituksimabihoitoon vastaamattoman NHL:n hoidossa tukevat 75 prosentin yleinen hoitovaste, 58 prosentin osittainen hoitovaste ja 14 prosentin täydellinen hoitovaste. Hoitovasteen keston mediaani oli 40,14 viikkoa. Yleisen hoitovasteen, sairastumisasteen ja PFS-tulosten alaryhmäanalyysit ovat kaiken kaikkiaan yhtenäiset. Lisäksi yli 78 prosentilla bendamustiinia tukevaan tutkimukseen osallistuneista potilaista kasvainkuorma pieneni yli 50 prosenttia, mikä viittaa todennäköiseen kliiniseen hyötyyn tämän populaation osalta. Hakija esitti abstraktin tutkimuksen lopullisesta analyysistä ensisijaisen hoidon kontekstissa. Siinä bendamustiinin ja rituksimabin (B-R) yhdistelmähoitoa verrattiin R-CHOP-hoitoon (rituksimabiinin, syklofosfamidin, hydroksidaunorubisiinin (Adriamycin), vinkristiinin (Oncovin) ja prednisonin yhdistelmään), minkä perusteella bendamustiinin vaikutuksesta CHOP-hoitoon verrattuna voitiin tehdä päätelmiä. Tutkimukseen osallistui 549 potilasta, ja yleinen hoitovaste kummassakin ryhmässä oli samankaltainen (93,8 prosenttia vs. 93,5 prosenttia). Täydellinen remissio oli merkittävästi yleisempää B-R-ryhmässä (40,1 vs. 30,8 prosenttia), PFS-aika oli myös pidempi (54,8 vs. 34,8 kuukautta) ja riskisuhdeluku oli 0,5765.

Hakijan mukaan parempaan tehokkuuteen liittyi pienempi toksisuus. Lisäksi hakija totesi, että nykyisin olemassa on vain yksi hyväksytty radioimmunoterapia potilaille, joille rituksimabihoidosta ei ole apua. Radioimmunoterapiaan liittyy kuitenkin tiettyjä kelpoisuusvaatimuksia, ja sen antaminen on myös hyvin monimutkaista. Näihin seikkoihin verrattuna bendamustiinin käyttö on helppoa ja sen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin. Lopuksi hakija pohti esteitä, joita käsiteltävänä olevaan hakemukseen sopivan satunnaistetun tutkimuksen tekemiseen sekä tarkoituksenmukaisen ensisijaisen päätetapahtuman valintaan liittyy. Miten esimerkiksi rituksimabihoitoon (ibritumomabitiuksetaani) vastaamattomille potilaille nykyisin ainoan saatavilla olevan hoidon rajoitukset vaikuttavat tutkimuspotilaiden hankkimiseen, ja millaisia eettisiä näkökohtia liittyy vertailuun, jossa tutkija valitsee parhaaksi katsomansa lääkkeen vertailukohdaksi? Satunnaistetussa tutkimuksessa PFS-aika olisi paras ensisijainen päätetapahtuma ja yleinen hoitovaste paras toissijainen päätetapahtuma, mutta niiden varmistaminen edellyttäisi kohtuuttoman laajaa potilasjoukkoa. Hakija myönsi, että satunnaistettua tutkimusta tarvitaan etenkin silloin, jos näyttö jonkin lääkevalmisteen tehokkuudesta on kokonaisuudessaan riittämätöntä tai jos turvallisuusprofiili on epäselvä. Bendamustiinin osalta turvallisuusprofiili on kuitenkin selvä, ja pitkä kliininen kokemus tukee sen tehokkuutta.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että pitkä kliininen kokemus, hyvin vakiintunut turvallisuusprofiili, hallittavissa oleva toksisuus ja toimitettujen tutkimusten lupaavat tulokset tukevat bendamustiinin käyttöä niillä potilailla, jotka tarvitsevat lisää hoitomahdollisuuksia. Hakija esitti myös tutkimusraportin erästä kontrolloimattomasta tutkimuksesta, joka oli tehty Japanissa. Tutkimuksen kokonaistulokset vastaavat aikaisempia kokemuksia. Hoitovasteen pysyvyys saattaa liittyä siihen, että potilas hyöttyy siitä, että sairauden aiheuttama kuormitus pienenee kliinisesti merkitsevästi (mitattavissa olevan sairauden lievittyminen yli 50 prosenttia 78 prosentilla potilaista). Lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä hakijan esittämistä esteistä, vaikka komitea totesi, että koska kontrolliaineistoa ei ole, bendamustiinin paremmuudesta voidaan tehdä ainoastaan oletuksia. StiL-tutkimuksen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka ensisijaisia hoitonormeja ei tule muuttaa yksittäisen tutkimuksen perusteella, aineisto kuitenkin osoittaa bendamustiinin olevan tehokkaampi

vakiintuneisiin yhdistelmäkemoterapioihin (kukin lääkeaine yhdistettynä rituksimabiin) nähden. Tämä on selvä peruste bendamustiinin käytölle myös tapauksissa, joissa muista hoidoista ei ole ollut apua. Lääkevalmistekomitea arvioi hakijan ehdotusta tehdä satunnaistettu tutkimus, jossa bendamustiinia verrataan tutkijan parhaaksi katsomaan verrokkilääkkeeseen, ja katsoi, että tämänkaltaisen tutkimus antaa arvokasta tietoa suhteellisesta tehokkuudesta ja turvallisuudesta verrattuna nykyisiin käytettyihin hoitovaihtoehtoihin. Ottaen huomioon, että hakija sitoutuu tekemään tämän markkinoille tulon jälkeisen tutkimuksen, lääkevalmistekomitea piti toimitettua aineistoa kuitenkin riittävänä tämän rajoitetun käyttöaiheen osalta, vaikka toimitettu aineisto ei ole ihmisen hoitoon käytettävien syöpälääkkeiden arviointia koskevien ohjeiden (Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man) perusteiden mukainen.

Päätelmät

Lääkevalmistekomitea tarkasteli toimitettuja tutkimuksia, joissa bendamustiinin merkitystä arvioitiin CLL:n, MM:n ja rituksimabihoitoon vastaamattoman NHL:n hoidossa. Esitettyjen tutkimusten laatu vaihtelee etenkin niiden käyttöaiheiden osalta, joihin lääkevalmisteen jo tiedetään tehoavan (esimerkiksi multipple myelooma); tältä osin tutkimusten rakenne on heikko verrattuna nykyisiin vaatimuksiin. ICH-ohjeiden mukaisen tehokkuusaineiston puuttumista korvaa kuitenkin lääkevalmisteen hyvin vakiintunut turvallisuusprofiili sekä odotuksenmukainen ja hallittavissa oleva toksisuus. Lisäksi valmisteyhteenvedossa esitetty bendamustiinin turvallisuusprofiili vastaa aiempaa kokemusta. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on suotuista kaikkien hakemuksessa lueteltujen käyttöaiheiden osalta, vaikka varmuuden aste vaihtelee. Multipple myelooman osalta bendamustiinin pitkäaikainen käyttö korvaa selvän tehokkuutta koskevan aineiston puutteen tietyssä potilaspopulaation alaryhmässä. Rituksimabihoitoon vastaamattoman NHL:n osalta kontrolloidun tutkimusaineiston puute voidaan hyväksyä, kunhan käyttöaiheen sanamuodosta käy selvästi ilmi, että sillä tarkoitetaan muihin hoitoihin vastaamatonta sairautta. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että markkinoille tulon jälkeisenä sitoumuksena hakijan tulee tehdä varmistava tutkimus, jossa bendamustiinia verrataan tutkijan parhaaksi katsomaan verrokkilääkkeeseen time to event -aineistoa käyttäen. Toimitetun aineiston ja hakijan asianmukaisten sitoumuksien perusteella lääkevalmistekomitea piti käsiteltyjä käyttöaiheita hyväksyttävänä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat käyttöaiheet:

”Kroonisen lymfosyyttisen leukemian (Binet’n luokka B tai C) ensisijaisena hoitona potilailla, joille fludarabiiniyhdistelmäkemoterapia ei sovi.

Yksilääkehoitona kipua aiheuttamattoman non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon potilailla, joiden sairaus on edennyt rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävän hoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

Multipple myelooman (Durie-Salmonin luokitus II, johon liittyy sairauden eteneminen, tai aste III) ensisijaisena hoitona prednisonin kanssa yli 65-vuotiailla potilailla, joille ei voida tehdä autologista kantasolusiirtoa ja joilla on diagnoosia tehtäessä kliininen neuropatia, joka estää talidomidia tai bortetsomibia sisältävän hoidon antamisen.”

MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmisteen suotuista hyöty-riskisuhde käsiteltyjen käyttöaiheiden osalta voidaan todeta toimitetun aineiston perusteella, vaikka varmuuden aste vaihtelee,
- ICH-ohjeiden mukaisen tehokkuusaineiston puuttumista korvaa kuitenkin hyvin vakiintunut turvallisuusprofiili sekä odotuksenmukainen ja hallittavissa oleva toksisuus, joita käsitellään pakkausselosteessa asianmukaisesti,

- hakijan sitoumusta tehdä markkinoille tulon jälkeinen vertaileva tutkimus potilailla, joille aiemmista rituksimabihoidoista ei ole ollut apua, pidetään hyväksyttävänä,

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntilupien myöntämistä lääkevalmisteille, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat Levactia koskevan liitteen III ja sen rinnakkaisnimiä koskevan liitteen I mukaisia, koordinoitiryhmämenettelyn aikana laadittuja lopullisia versioita.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Voimassaoleva yhteenveto tuotteen ominaisuuksista, etiketöinnistä ja pakkausselosteesta ovat lopulliset versiot, jotka on saatu aikaan Koordinointiryhmän käsittelyn aikana.

LIITE IV
MYYNTELUPIN LIITTYVÄT EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltija tekee markkinoille tulon jälkeisenä sitoumuksena vertailevan satunnaistetun vaiheen 3 monikeskustutkimuksen, jossa tutkitaan bendamustiinin tehokkuutta niiden potilaiden hoidossa, jotka sairastavat rituksimabihoitoon vastaamatonta, kipua aiheuttamatonta non-Hodgkin-lymfoomaa.