

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGE DU MEDICAMENT, VOIE
D'ADMINISTRATION, DEMANDEURS DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etat Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
Autriche		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Locale	15 U (USP)/flacon
Belgique		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Bulgarie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
République Tchèque		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon

<u>Etat Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
Danemark		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin "Teva"	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Estonie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
France		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Allemagne		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Intraveineuse Voie Intra-pleurale	15 U (USP)/flacon
Italie		Pharmachemie B.V.	Bleomicina TEVA, 15 U	15 U (USP)/	poudre pour	Voie Intramusculaire	15 U

<u>Etat Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	polvere per soluzione iniettabile	flacon	solution injectable	Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	(USP)/flacon
Lettonie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Lithuanie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Luxembourg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon

<u>Etat Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
Pays-Bas		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Norvège		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, opløsning	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Pologne		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Portugal		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomicina Teva	15 U (USP)/ flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale	15 U (USP)/flacon

<u>Etat Membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
						Voie locale/Injections intratumorales	
République Slovaque		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Slovénie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon
Espagne		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Pays-Bas	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/flacon	poudre pour solution injectable	Voie Intramusculaire Voie Sous-cutanée Voie Intraveineuse Voie Intra-artérielle Voie Intra-pleurale Voie Intrapéritonéale Voie locale/Injections intratumorales	15 U (USP)/flacon

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE BLEOMYCIN PHARMACHEMIE ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

La bléomycine appartient à la famille des antibiotiques cytostatiques: elle est constituée d'un mélange d'antibiotiques glycopeptidiques structurellement apparentés, alcalins et hydrosolubles, à effet cytostatique. L'action de la bléomycine repose sur une intercalation de simples et doubles brins d'ADN, créant des ruptures dans l'ADN simple et double brin, qui inhibent la division cellulaire, la croissance et la synthèse d'ADN. Dans une moindre mesure, la bléomycine affecte également la synthèse d'ARN et de protéines. L'administration de bléomycine se fait presque toujours en association avec d'autres médicaments cytostatiques et/ou une radiothérapie. Aux Pays-Bas, la bléomycine est actuellement approuvée pour les indications suivantes:

- *carcinome épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)*
- *carcinome épidermoïde des organes génitaux externes: carcinome du pénis, carcinome cervical*
- *lymphome (non-)hodgkinien et autres lymphomes malins*
- *carcinome du testicule*
- *thérapie intrapleurale de l'effusion pleurale maligne.*

La demande concernant Bleomycin Pharmachemie a été soumise en tant que demande générique fondée sur l'autorisation de mise sur le marché accordée pour le produit de référence aux Pays-Bas le 18 novembre 1997. Un État membre, l'Allemagne, a soulevé des objections concernant les indications proposées. L'évaluation du rapport bénéfices/risques pour ces indications s'étant avérée négative pour le produit d'origine et les indications en question ayant par conséquent été retirées de la liste des indications autorisées pour tous les produits contenant de la bléomycine en Allemagne, les indications ont été considérées comme de nouvelles indications et l'État membre ayant soulevé des objections a jugé que les données présentées étaient insuffisantes pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour les nouvelles indications proposées. Malgré la volonté du demandeur de retirer les indications sur lesquelles portent les objections de l'État membre concerné, l'État membre de référence et les autres États membres concernés d'avis positif étaient d'accord pour maintenir ces indications. Aucun accord n'ayant pu être trouvé, le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (humain) a soumis la procédure au comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP a évalué les données disponibles, afin de déterminer si elles peuvent étayer les deux indications concernées.

Le CHMP a constaté que la bléomycine est utilisée en clinique depuis les années 1960, ce qui explique l'absence d'un programme de développement clinique. La plupart des données présentées décrivent la bléomycine comme une composante d'une polychimiothérapie incluant le cisplatine, d'où l'impossibilité de déterminer sans équivoque la contribution individuelle de la bléomycine; cependant, plusieurs études et publications indiquent clairement que la bléomycine présente une certaine efficacité.

En ce qui concerne l'indication de cancer de la tête et du cou, le CHMP est d'avis qu'en dépit des inconvénients manifestes de la bléomycine liés à sa toxicité (pneumonite, fibrose pulmonaire, stomatite et modifications cutanées), la bléomycine a toujours un rôle à jouer dans le traitement (néoadjuvant) de la maladie. Outre la documentation déjà fournie au cours de la procédure décentralisée, étayant un rôle modeste mais certain de la bléomycine dans le traitement du SCCHN, plusieurs rapports récents documentent le rôle que joue la bléomycine conjointement avec d'autres composantes chimiothérapeutiques, identifiant un taux de rétablissement (TR) de 34% dans le traitement de seconde intention et l'amélioration du contrôle locorégional et de la survie chez les patients atteints d'un cancer avancé de la tête et du cou par un traitement simultané radio et chimiothérapeutique postopératoire par la mitomycine C et la bléomycine. Bien que la bléomycine ne soit actuellement pas considérée comme une composante essentielle dans le traitement systémique de première intention du SCCHN, elle constitue néanmoins une possibilité thérapeutique pour une chimiothérapie (en parallèle) ou conjointement avec une radiothérapie et ne peut donc pas être

considérée comme obsolète pour cette indication. Le CHMP a par conséquent estimé que l'indication est acceptable.

Concernant l'indication de carcinome épidermoïde des organes génitaux externes, le CHMP a observé que la bléomycine est actuellement toujours en usage pour le cancer cervical et il a été reconnu que malgré une efficacité clinique modeste pour cette indication, ainsi que pour le cancer du pénis, plusieurs essais récents ont illustré l'importance de la bléomycine dans ces indications. Il a récemment été montré que l'association bléomycine, vindésine, mitomycine C et cisplatine chez les patientes souffrant de cancer épidermoïde récurrent et/ou métastatique du col de l'utérus était bénéfique pour la survie et une étude de phase II a montré que la bléomycine fait partie d'un schéma thérapeutique alternatif d'importance clinique pour le cisplatine, chez les patientes présentant un cancer cervical récurrent. Bien que les taux de réponse soient en général plus élevés avec les schémas thérapeutiques incluant la bléomycine, la toxicité supplémentaire est volontiers reconnue. En outre, la difficulté d'évaluation de l'efficacité de la bléomycine à elle seule, lorsque les résultats sont obtenus à l'aide de schémas associés, est reconnue; l'efficacité bénéfique générale d'un schéma contenant de la bléomycine est cependant en faveur de l'indication pour la bléomycine.

Le CHMP a considéré que bien que la bléomycine ne constitue pas une composante évidente de première intention pour un traitement systémique du cancer cervical, elle est toujours un médicament cytostatique utile qui doit rester à la disposition des patientes pour cette indication. La même conclusion est applicable à l'indication de cancer du pénis; cette indication est étayée par des rapports suggérant une efficacité modeste pour cette maladie. Par conséquent, malgré une toxicité déclarée et une efficacité modeste de la bléomycine, le CHMP a estimé qu'elle représente une option thérapeutique de valeur pour le traitement systémique, s'il est jugé nécessaire, pour ces indications. Dans le traitement associé, la bléomycine est également appréciable, même s'il est impossible d'évaluer l'évidence de la contribution de la bléomycine à elle seule.

Le CHMP a aussi fait remarquer que la bléomycine est toujours en usage et qu'elle est également mentionnée dans les lignes directrices actuelles en Europe et en Amérique du Nord, pour le traitement de maladies telles que le SCCHN: *Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA)*, *the CCO (Cancer Care Ontario) Formulary*, révisé en 2006/2007, ainsi que *Guidelines on penile cancer* (mars 2004) de l'Association européenne d'urologie.

En conclusion, le CHMP a considéré que cette efficacité prime sur la toxicité du produit et que le rapport bénéfice/risque est positif. Par conséquent, le CHMP estime que la bléomycine est toujours un médicament chimiothérapeutique de valeur et a adopté la totalité des indications proposées pour Bleomycin Pharmachemie:

La bléomycine est destinée au traitement:

- *du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN), des organes génitaux externes et du col de l'utérus,*
- *du lymphome de Hodgkin,*
- *des lymphomes non-hodgkiniens de malignité intermédiaire et élevée chez les adultes,*
- *du carcinome du testicule (séminomateux et non séminomateux),*
- *ainsi qu'à la thérapie intrapleurale de l'effusion pleurale maligne.*

MOTIFS DE L'AVIS

Considérant que

- l'efficacité établie de la bléomycine prime sur les risques observés de toxicité,
- l'efficacité de la bléomycine peut être considérée comme étant établie par des articles scientifiques publiés et les actuelles lignes directrices de traitement en Europe et en Amérique du Nord

et compte tenu de l'usage thérapeutique actuel de la bléomycine,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent conformes aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme mentionné dans l'annexe III pour Bleomycin Pharmachemie et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, NOTICE ET ETIQUETAGE

Le Résumé des Caractéristiques du Produit, la Notice et l'Etiquetage valides sont les dernières versions approuvées lors de la procédure du Groupe Coordination.