

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

| <u>État membre UE/EEE</u> | <u>Demandeur</u> | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|---------------------------|---|--|---------------|--|------------------------------|
| Autriche | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Belgique | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Danemark | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Ribomustin | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuseuse |
| Finlande | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Ribomustin | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| France | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Allemagne | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Irlande | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Italie | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Ribomustin | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |

| <u>État membre UE/EEE</u> | <u>Demandeur</u> | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|-------------------------------|---|-------------------------|---------------|---|------------------------------|
| Luxembourg | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Norvège | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Pologne | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Espagne | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Levact | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |
| Royaume-Uni | Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Allemagne | Ribomustin | 2.5 mg/ml | Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion | Voie intraveineuse |

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LEVACT ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Levact contient de la bendamustine, un agent antitumoral alkylant qui agit en perturbant les fonctions de matrice de l'ADN et de synthèse et réparation de l'ADN. Dès 1971, en République démocratique allemande, la bendamustine fait l'objet d'une utilisation clinique comme agent antinéoplasique. L'Allemagne dispose dès lors d'une expérience clinique solide de la bendamustine. Une demande de procédure centralisée a été soumise en novembre 2007 pour les trois indications suivantes: traitement de première intention de la leucémie lymphocytaire chronique (LLC), traitement de première intention des lymphomes non hodgkiniens indolents avancés (LNH) chez les patients réfractaires au rituximab et myélome multiple avancé (MM). Au cours de cette procédure, tous les États membres concernés étaient d'accord sur l'indication de LLC, mais ils ne sont pas parvenus à s'entendre sur les indications de MM et de LNH. Plusieurs États membres concernés ont exprimé des inquiétudes au sujet de risques potentiels graves pour la santé publique concernant l'efficacité du médicament dans ces indications, considérant qu'il n'avait été démontré ni une non infériorité ni une supériorité de son efficacité par rapport à celle de traitements de chimiothérapie bien établis recommandés dans la ligne directrice internationale. La procédure a ensuite été transmise au CHMP.

Efficacité de la bendamustine dans le myélome multiple (MM)

Le demandeur a présenté des données issues d'une étude pivot prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée, portant sur la comparaison de l'efficacité d'une chimiothérapie de première intention par la bendamustine et la prednisone (BP) avec un traitement par le melphalan et la prednisone (MP) chez des patients présentant un myélome multiple jamais traité auparavant. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le temps écoulé avant l'échec du traitement (TAE) et les critères secondaires étaient la durée de survie, le taux de survie à deux ans, le taux et la durée de rémission, la toxicité, la qualité de vie et la résistance croisée. Les patients du groupe BP présentaient un TAE plus long (14 mois contre 9) et un pourcentage plus élevé de rémission complète (32 % contre 11 %). Selon la ligne directrice du CHMP sur les médicaments anticancéreux (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), le TAE utilisé comme critère principal d'évaluation ne permet pas d'évaluer l'efficacité. Le demandeur a donc soumis un calcul rétrospectif de la survie sans progression (SSP), qui démontrait un avantage pour le groupe BP (15 mois contre 12), mais d'une signification statistique limite. Seuls le taux de réponse globale (TRG) et les taux de rémission complète étaient supérieurs dans le groupe BP. Même si la durée de rémission était prolongée dans le groupe BP (18 mois contre 12), la survie globale était similaire (35 mois contre 33). L'analyse de sous-groupe prévue prospectivement chez les patients de plus de 60 ans a montré un avantage de BP sur MP en termes de TAE (14 mois contre 9) et aussi en termes de SSP (18 mois contre 11). Le demandeur a présenté des résultats similaires cohérents pour des patients de plus de 65 ans et a également fourni des rapports de cas de patients lourdement prétraités ou d'autres patients MM réfractaires, qui ont pu être sauvés par un traitement associé incluant la bendamustine. Enfin, le demandeur a noté les profils caractéristiques de neurotoxicité de médicaments récemment autorisés et a souligné le profil de toxicité non chevauchant et bien établi de la bendamustine (absence de neurotoxicité) pour les patients non éligibles au traitement par le thalidomide ou le bortézomib.

Le CHMP a pris note des défauts de méthodologie et de procédure des études soumises et du fait que le critère principal d'évaluation et le calcul rétrospectif de la SSP suscitent légitimement des critiques, mais n'a pas considéré que le groupe témoin avait été sous-dosé. Le CHMP a convenu que le traitement BP avait documenté l'efficacité dans le myélome multiple, comme le montrent la SSP et le TAE moyens plus longs que dans le groupe MP. Les résultats obtenus dans les sous-groupes de patients âgés de plus de 60 ou de 65 ans sont cohérents et en pratique clinique la bendamustine en association avec la prednisone est actuellement recommandée aux patients de plus de 80 ans par la société allemande d'oncologie. Cela confirme que l'efficacité de la bendamustine n'est pas annulée par des problèmes de sécurité chez les patients plus fragiles. Des éléments en faveur de l'efficacité de la bendamustine peuvent également être déduits du taux élevé de rémission complète, un critère d'évaluation d'importance croissante dans le myélome multiple. De l'avis du CHMP, l'indication

restreinte proposée décrit clairement une population assez limitée de patients qui ne peuvent bénéficier des traitements supérieurs MPT (melphalan, prednisone et thalidomide) ou MTV (melphalan, topotécan et VP-16 phosphate) récemment introduits, incluant le thalidomide ou le bortézomib. Cela limitera le risque de traitement sous-dosé des patients qui bénéficieraient de ces traitements ou de traitements de haute intensité. Le CHMP a convenu que les dernières décennies d'utilisation clinique ont démontré la très faible neurotoxicité de la bendamustine.

Efficacité de la bendamustine dans le lymphome non hodgkinien (LNH) réfractaire au rituximab

Le demandeur a soumis une étude pivot et une étude de soutien non contrôlée pour étayer cette indication, en plus d'un protocole et de données préliminaires pour une autre étude non contrôlée de conception similaire. Le demandeur a en outre proposé de réaliser une étude comparative post-autorisation dans le contexte clinique de patients réfractaires au rituximab (bendamustine comparée au meilleur choix de l'investigateur). Les critères principaux dans les deux études étaient le taux de réponse globale et la durée de la réponse. L'efficacité dans le LNH réfractaire au rituximab est étayée par 75 % de taux de réponse globale (TRG), 58% de réponse partielle et 14 % de réponse complète (RC), avec une durée moyenne de réponse de 40,14 semaines. Les analyses de sous-groupe des résultats de TRG, de taux de maladie et de SSP démontrent une homogénéité globale des résultats. De plus, une réduction de la charge tumorale de plus de 50 % a été observée chez 78 % des patients participant à l'étude de soutien, ce qui suggère un bénéfice clinique probable pour cette population. Le demandeur a présenté un résumé de l'analyse finale d'une étude dans un contexte de traitement de première intention, visant à comparer la bendamustine associée au rituximab (B-R) avec le traitement R-CHOP [rituximab, cyclophosphamide, Adriamycine (hydroxydaunorubicine), Oncovine (vincristine) et prednisone], permettant de déduire la contribution de la bendamustine versus CHOP. L'étude incluait 549 patients et le TRG était similaire dans les deux groupes (93,8 % contre 93,5 %). Le taux de RC était significativement plus élevé pour le groupe B-R (40,1 % contre 30,8 %), la SSP était plus longue (54,8 mois contre 34,8) et le rapport de risque (RR) était de 0,5765. Selon le demandeur, l'efficacité supérieure était obtenue avec une toxicité moindre. Le demandeur a également noté qu'il n'y a actuellement qu'une seule radio-immunothérapie approuvée pour les patients réfractaires au traitement par le rituximab, comparant les exigences spécifiques d'éligibilité et les conditions complexes d'administration pour ce traitement à la facilité d'administration de la bendamustine et à son profil de sécurité bien connu. Enfin, le demandeur a discuté des obstacles liés à la réalisation d'une étude randomisée apte à étayer la présente demande, ainsi qu'au choix d'un critère principal d'évaluation approprié, soulevant les questions de l'impact des limitations de l'unique option de traitement actuellement disponible pour les patients réfractaires au traitement par le rituximab (britumomab tiuxétan) sur le recrutement de patients et les problèmes d'éthique que pose une comparaison avec le meilleur choix de l'investigateur. Alors que la SSP serait le meilleur critère principal d'évaluation dans une étude randomisée, avec le TRG comme critère secondaire, cela nécessiterait un nombre prohibitif de patients pour une approche confirmative. En conclusion, le demandeur a reconnu qu'une étude randomisée peut être nécessaire en cas d'insuffisance de preuve globale d'efficacité ou de profil de sécurité incertain, mais que pour la bendamustine, le profil de sécurité est clair et l'efficacité est étayée par une longue expérience clinique.

Le CHMP a estimé que la longue expérience clinique, le profil de sécurité bien établi avec des toxicités gérables et les résultats prometteurs présentés dans les études qui ont été soumises étayent l'utilisation de la bendamustine dans une population qui a besoin d'options supplémentaires de traitement. Le demandeur a également fourni le rapport d'une étude non contrôlée supplémentaire réalisée au Japon, dans laquelle les résultats d'ensemble étaient en concordance avec l'expérience antérieure. Des réponses durables peuvent être liées à un bénéfice pour le patient par une réduction cliniquement importante de la charge de la maladie (plus de 50 % de réduction de la maladie mesurable chez 78 % des patients). Le CHMP était également d'accord en ce qui concerne les obstacles présentés par le demandeur, bien qu'il ait estimé que la supériorité de la bendamustine ne peut être que supposée, en l'absence de données contrôlées. Pour ce qui est de l'étude StiL, le CHMP était d'avis que bien qu'une seule étude ne doive pas constituer la base d'une modification des normes de soins pour le contexte clinique de première intention, les données montrent la supériorité de la bendamustine sur un traitement chimiothérapeutique associé établi (chacun en association avec le rituximab), qui fournit clairement une raison d'utiliser la bendamustine également dans le contexte

réfractaire. Le CHMP a pris note de la proposition de réaliser une étude randomisée portant sur la comparaison de la bendamustine avec le meilleur choix de l'investigateur et était d'avis qu'une telle étude apportera de précieuses informations sur l'efficacité et la sécurité relatives, comparées à celles des options de traitement utilisées actuellement. Prenant en compte l'engagement du demandeur de réaliser cette étude post-autorisation, le CHMP a considéré les données présentées comme étant suffisantes pour cette indication restreinte, en dépit du fait qu'elles ne répondent pas aux critères de la «ligne directrice sur l'évaluation des médicaments anticancéreux chez l'homme».

Conclusion

Le CHMP a pris note des études soumises visant à évaluer le rôle de la bendamustine dans le LLC, le MM et le LNH réfractaire au rituximab. La qualité des essais présentés est variable, en particulier dans des indications pour lesquelles le produit est déjà connu pour être efficace, comme le myélome multiple, lorsque la conception des études présente des faiblesses par rapport aux normes actuelles. Cependant, ce manque de données d'efficacité conformes aux lignes directrices de l'ICH est compensé par un profil de sécurité bien établi avec des toxicités prévues et gérables. De plus, le profil de sécurité de la bendamustine présenté dans le RCP concorde avec l'expérience antérieure. Par conséquent, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque est positif pour toutes les indications demandées, bien que cela soit le cas avec différents degrés de certitude. Pour le myélome multiple, l'utilisation de longue date de la bendamustine prime sur le manque de données d'efficacité claires dans le sous-groupe spécifique de la population de patients. Concernant l'indication de LNH réfractaire au rituximab, le manque de données contrôlées est acceptable, dans la mesure où la formulation de l'indication indique clairement la nature réfractaire de la maladie. Néanmoins, le CHMP était d'avis qu'une étude confirmative visant à comparer la bendamustine avec le meilleur choix de l'investigateur, en utilisant des données de délai avant événement, doit être réalisée dans le cadre d'un engagement post-autorisation. Sur la base des données soumises et étant donné les engagements appropriés, le CHMP a estimé que les indications mentionnées peuvent être approuvées.

En conclusion, le CHMP a adopté les indications suivantes:

«Traitement de première intention de la leucémie lymphocytaire chronique (stade Binet B ou C) chez des patients chez lesquels une chimiothérapie en association avec la fludarabine n'est pas appropriée.

Lymphomes non hodgkiniens indolents, en tant que monothérapie chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois qui ont suivi un traitement par le rituximab ou un schéma thérapeutique incluant le rituximab.

Traitement de front du myélome multiple (stade II de la classification Durie et Salmon en progression ou stade III) en association avec la prednisone chez les patients âgés de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour une greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie clinique au moment du diagnostic empêchant l'utilisation d'un traitement incluant du thalidomide ou du bortézomib.»

MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Considérant que

- les données soumises sont suffisantes pour conclure que le rapport bénéfice-risque est positif pour les indications mentionnées, bien que cela soit le cas avec différents degrés de certitude;
- l'absence de données d'efficacité conformes aux lignes directrices de l'ICH est compensée par un profil de sécurité bien établi avec des toxicités prévues et gérables, qui sont correctement mentionnées dans les informations sur le produit proposées;
- l'engagement du demandeur à réaliser une étude comparative post-autorisation chez des patients réfractaires à un traitement antérieur par le rituximab est considéré comme étant satisfaisant,

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 identiques aux versions finales adoptées au cours de la procédure du groupe de coordination, comme mentionné à l'annexe III pour Levact et dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.

ANNEXE IV

CONDITIONS RELATIVES AUX AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, devront s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM):

Les TAMMs réaliseront, à titre d'engagement post-autorisation, une étude comparative randomisée multicentrique de phase 3 pour examiner l'efficacité de la bendamustine dans le traitement de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent, réfractaire au rituximab.