

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Belgium	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Dánia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Ribomustin	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Finnország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Ribomustin	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Franciaország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Németország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Írország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Olaszország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Ribomustin	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Luxemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Norvégia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Lengyelország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Spanyolország	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Levact	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás
Egyesült Királyság	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Németország	Ribomustin	2.5 mg/ml	Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Intravénás alkalmazás

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A LEVACT ÉS EGYÉB JÁRULÉKOS ELNEVEZÉSEK (LÁSD I. MELLÉKLET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A Levact egy bendamusztin nevű tumorellenes alkilálószeret tartalmaz, amely úgy hat, hogy károsítja a DNS-mátrix funkcióit, a DNS-szintézist és a DNS-javítást. A Német Demokratikus Köztársaságban a bendamusztint 1971 óta antineopláziás szerként alkalmazták a klinikai gyakorlatban, így Németországban jelentős klinikai tapasztalat gyűlt össze a szerrel kapcsolatban. 2007 novemberében decentralizált eljárás iránti kérelmet nyújtottak be az alábbi három javallatra vonatkozóan: krónikus limfocitás leukémia (CLL) első vonalbeli kezelése, előrehaladott, indolens non-Hodgkin-limfómák (NHL) első vonalbeli kezelése rituximabra nem reagáló betegeknél, valamint előrehaladott myeloma multiplex (MM). Az eljárás során minden érintett tagállam azonos véleményen volt a CLL-re vonatkozó javallatot illetően, az MM-re és az NHL-ekre vonatkozó javallatokról azonban nem született megállapodás. Több érintett tagállam felvetette, hogy e javallatokban a gyógyszerkészítmény hatásosságához potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat kapcsolódik, figyelembe véve, hogy a nemzetközi iránymutatásban ajánlott, megalapozott kemoterápiákkal szemben nem mutatták ki e készítmény kisebb vagy éppen nagyobb hatásosságát. Az eljárást ezt követően a CHMP elé terjesztették.

A bendamusztin hatásossága myeloma multiplexben (MM)

A kérelmező olyan adatokat nyújtott be, amelyek egy olyan több vizsgálóhelyen végzett prospektív, randomizált, kontrollált fő vizsgálatból származnak, amelyben összehasonlították a bendamusztinnal és prednizonnal (BP) végzett első vonalbeli kemoterápia hatásosságát a melfalánnal és prednizonnal (MP) végzett terápiával olyan betegek esetében, akiknél előzőleg nem kezelték a myeloma multiplexet. A kezelés hatástalanságáig eltelt idő (TTF) volt az elsődleges végpont, míg a túlélési idő, a 2 év utáni túlélési arány, a remisszió aránya és időtartama, a toxicitások, az életminőség és a keresztrezisztencia voltak a másodlagos végpontok. A BP-vel kezelt csoport betegeinél hosszabb volt a TTF (14 hónap szemben 9 hónappal) és nagyobb százalékuk ért el teljes remissziót (32% szemben 11%-kal). A CHMP rákellenes iránymutatásának értelmében (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) az elsődleges végpontként használt TTF nem teszi lehetővé a hatásosság értékelését. A kérelmező ezért a progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó retrospektív számítást nyújtott be, amely a BP-vel kezelt csoport előnyét mutatta ki (15 hónap szemben 12 hónappal), de ennek statisztikailag szignifikáns mivolta csak határesetként értékelhető. Csak az összesített válaszarány (ORR) és a teljes remisszió aránya volt jobb a BP-vel kezelt csoportban. Annak ellenére, hogy a remisszió időtartama hosszabb volt a BP-vel kezelt csoportban (18 hónap 12 hónappal szemben), az összesített túlélési idő hasonló volt (35 hónap 33 hónappal szemben). A 60 év feletti betegekkel kapcsolatos, prospektíven tervezett alcsoportelemzés a BP előnyét mutatta az MP-vel szemben a TTF (14 hónap szemben 9 hónappal) és a PFS (18 hónap szemben 11 hónappal) vonatkozásában is. A kérelmező következetesen hasonló eredményeket nyújtott be a 65 évesnél idősebb betegek vonatkozásában, továbbá olyan esetekről is benyújtott jelentéseket, amelyekben olyan erős előkezelésben részesült, de egyébként nem reagáló MM-betegeket vizsgáltak, akiket meg lehetett menteni a bendamusztint alkalmazó kombinációs kezeléssel. Végezetül a kérelmező megemlítette a nemrégiben engedélyezett gyógyszerek jellemző neurotoxicitási profiljait, és hangsúlyozta, hogy a bendamusztin toxicitási profilja nem mutat átfedést és kellőképpen megalapozott (nincs neurotoxicitás) olyan betegek esetében, akik nem kaphatnak talidomidot vagy bortezomibot.

A CHMP megjegyezte a benyújtott vizsgálatok módszertani és eljárással kapcsolatos hiányosságait, továbbá azt, hogy az elsődleges végpont és a PFS retrospektív számítása jogosan bírálható, de nem találta úgy, hogy a kontrollcsoport alulkezelt lett volna. A CHMP egyetértett abban, hogy a BP-kezelés dokumentáltan hatásos myeloma multiplex esetén, amint azt az MP-vel kezelt csoporthoz viszonyított magasabb PFS- és TTF-középértékek is igazolták. A 60 vagy 65 évesnél idősebb betegek alcsoportjaiban kapott eredmények következtetések, és a Német Onkológiai Társaság a klinikai gyakorlatban jelenleg javasolja a bendamusztin és prednizon kombinációját 80 év feletti betegek kezelésére. Ez megerősíti azt, hogy a bendamusztin hatásosságát nem írják felül a legyengültebb betegekkel kapcsolatban felmerülő biztonságossági aggályok. A bendamusztin hatásosságát alátámasztó bizonyítékok származhatnak a myeloma multiplex vonatkozásában egyre fontosabb

végpontnak számító teljes remissziós arány magas értékéből is. A CHMP véleménye szerint az előterjesztett korlátozott javallat egyértelműen megjelöli a betegek egy igen kis populációját, akik nem élvezhetik a nemrégiben bevezetett, hatásosabb MPT- (melfalán, prednizon és talidomid) vagy MTV-kezelés (melfalán, topotekán és VP-16-foszfát) előnyeit, beleértve a talidomidot és bortezomibot is. Ez csökkenteti azon betegek alukezelésének kockázatát, akiknek előnye származna e kezelésekből vagy a nagyon intenzív kezelésből. A CHMP egyetértett abban, hogy a bendamuszтин klinikai alkalmazása az elmúlt évtizedek során igazolta, hogy a szer neurotoxicitása nagyon alacsony.

A bendamuszтин hatásossága rituximabra nem reagáló non-Hodgkin-limfóma (NHL) esetén

A kérelmező egy fő és egy nem kontrollált alátámasztó vizsgálatot nyújtott be e javallat alátámasztására, valamint csatolta egy másik, hasonló elrendezésű nem kontrollált vizsgálat protokollját és előzetes adatait. Továbbá a kérelmező javasolta egy összehasonlító, jóváhagyás utáni vizsgálat elvégzését a rituximabra nem reagáló eseteket feldolgozó elrendezésben (a bendamuszтинt a vizsgálóorvos által legjobbnak ítélt szerrel összehasonlítva). A kiegészítő elsődleges végpont mindkét vizsgálat esetében az összesített válaszarány és a válasz időtartama volt. A rituximabra nem reagáló NHL-es esetekben a hatásosságot a 75%-os összesített válaszarány (ORR), az 58%-os részleges válasz és a 14%-os teljes válasz (CR) támasztotta alá, a válasz időtartamának középpértéke pedig 40,14 hét volt. Az ORR-értékek, a betegségárány és a PFS-értékek alcsoportelemzéseik összességében homogén eredményeket mutatnak. Ezen túlmenően a tumorterhelés több mint 50%-os csökkenését figyelték meg az alátámasztó vizsgálatban szereplő betegek 78%-ánál, ami valószínű klinikai előnyt sugall e betegpopuláció esetében. A kérelmező benyújtotta egy első vonalbeli elrendezés szerint végzett vizsgálat végső elemzésének kivonatát, amelyben a rituximabbal kombinált bendamusztinggal (B-R) végzett kezelést hasonlították össze az R-CHOP (rituximab, ciklofoszfamid, hidroxidaunorubicin [Adriamycin], vinkrisztin [Oncovin] és prednizon) kezeléssel, ami lehetővé tette annak kimutatását, hogy a CHOP-val összehasonlítva a bendamuszтин alkalmazása milyen eredményre vezet. A vizsgálatba 549 beteget vontak be, és a két csoport ORR-értékei hasonlóak voltak (93,8%, illetve 93,5%). A CR-arány szignifikánsan magasabb volt a B-R csoport esetében (40,1% szemben 30,8%-kal), a PFS-érték magasabbnak bizonyult (54,8 hónap szemben 34,8 hónappal), míg a relatív kockázati arány 0,5765 volt. A kérelmező szerint nagyobb hatásosságot és alacsonyabb toxicitást értek el. A kérelmező továbbá megjegyezte, hogy jelenleg csak egy jóváhagyott radioimmunterápia áll rendelkezésre a rituximabbal végzett kezelésre nem reagáló betegek esetében, és az e kezeléssel kapcsolatos speciális alkalmassági követelményeket és komplex alkalmazási feltételeket a bendamuszтин alkalmazásának egyszerűségével és jól ismert biztonságossági profiljával vetette össze. Végezetül a kérelmező tárgyalta a jelenlegi alkalmazás alátámasztására alkalmas randomizált vizsgálat elvégzésével, valamint a megfelelő elsődleges végpont kiválasztásával kapcsolatos buktatókat, felvetette azt a kérdést, hogy a rituximabbal végzett kezelésre (britumomab-tiuxetán) nem reagáló betegek egyetlen rendelkezésre álló kezelési lehetőségének korlátozása milyen hatást gyakorolna a betegek vizsgálatra történő toborzására, valamint szövé tette etikai aggályait egy a vizsgálóorvos által a legjobbnak ítélt gyógyszerrel való összehasonlító vizsgálatban. Míg egy randomizált vizsgálat esetében a PFS lenne a legjobb elsődleges, az ORR pedig a másodlagos végpont, a megerősítő megközelítéshez túlzottan nagyszámú betegre lenne szükség. A kérelmező végezetül elismerte, hogy amennyiben a hatásosságra vonatkozó bizonyítékok összességében nem bizonyulnak elegendőnek vagy a biztonságossági profil nem egyértelmű, akkor randomizált vizsgálatra lehet szükség. Elismerte azonban azt is, hogy a bendamusztinggal esetében a biztonságossági profil egyértelmű és a hatásosságot hosszú klinikai tapasztalat támasztja alá.

A CHMP úgy vélte, hogy a hosszú klinikai tapasztalat, a kezelhető toxicitással járó, megfelelően megalapozott biztonságossági profil és a benyújtott vizsgálatokból származó ígéretes eredmények alátámasztják a bendamuszтин alkalmazását a további kezelési lehetőségeket igénylő betegpopuláció esetében. A kérelmező benyújtott még egy további, Japánban végzett, nem kontrollált vizsgálatból származó vizsgálati jelentést, amelyben az összesített eredmények összhangban voltak a korábbi tapasztalatokkal. A tartós válasz összefüggésbe hozható a betegek által élvezett előnnyel, mivel a betegségteher klinikailag jelentős mértékben csökken (a betegek 78%-ánál több mint 50%-kal csökken a mérhető betegség). A CHMP továbbá azonos véleményen volt a kérelmező által bemutatott buktatókat illetően, bár úgy vélte, hogy a kontrollált vizsgálatból származó adatok hiánya miatt a bendamuszтин nagyobb hatásossága csak feltételezhető. A StiL vizsgálat tekintetében a CHMP azon az állásponton volt, hogy bár egy önálló vizsgálat nem képezhetné egy első vonalbeli szokványos kezelés megváltoztatásának alapját, az adatok a bendamusztinggal nagyobb hatásosságát igazolják a megalapozott

kemoterápiás kezeléshez képest (mindegyik esetben rituximabbal való kombinációban), ami egyértelműen indokolja a bendamusztin alkalmazását a nem reagáló esetekben is. A CHMP tudomásul vette a kérelmező javaslatát egy olyan randomizált vizsgálat elvégzésére, amelyben a bendamusztint a vizsgálóorvos által legjobbnak ítélt gyógyszerrel hasonlítják össze, és azon a véleményen volt, hogy egy ilyen vizsgálat értékes információt nyújt majd a relatív hatásosságról és biztonságosságról a jelenleg használt kezelési lehetőségekhez képest. Mivel a CHMP tudomásul vette, hogy a kérelmező kötelezettséget vállalt a jóváhagyás után végzendő vizsgálat elvégzésére, úgy ítélte meg, hogy a benyújtott adatok annak ellenére is elégségesek a korlátozott javallathoz, hogy azok nem felelnek meg a „Rákellenes gyógyszerkészítmények embereknél történő értékelésére vonatkozó iránymutatás” követelményeinek.

Következtetés

A CHMP tudomásul vette a benyújtott vizsgálatokat, amelyek a bendamusztin CLL-ben, MM-ben és rituximabra nem reagáló NHL-ben betöltött szerepét értékelték. A benyújtott vizsgálatok minősége változó, különösen azon javallatok tekintetében, amelyeknél a készítmény már ismerten hatásos, úgymint a myeloma multiplex. Ezen esetekben a vizsgálatok elrendezése a jelenlegi normákhoz képest gyenge. Ugyanakkor az ICH-nak megfelelő hatásossági adatok hiányát várt és kezelhető toxicitásokkal ellensúlyozza a jól megalapozott biztonságossági profil. Továbbá a bendamusztin alkalmazási előírásában bemutatott biztonságossági profil összhangban van a korábbi tapasztalatokkal. Ezért a CHMP úgy ítélte meg, hogy a haszon/kockázat arány minden kérelmezett javallat esetében kedvező, bár csak különböző bizonyossággal állapítható meg. Myeloma multiplex esetében a bendamusztin régóta történő alkalmazása lényegesebb szempont, mint az egyértelmű hatásossági adatok hiánya a speciális betegpopuláció alcsoportjában. A rituximabra nem reagáló NHL-re vonatkozó javallat tekintetében a kontrollált adatok hiánya elfogadható mindaddig, amíg a javallat megfogalmazása egyértelműen tükrözi, hogy a betegség nem reagál más kezelésre. Mindazonáltal a CHMP azon a véleményen volt, hogy a jóváhagyás utáni kötelezettségvállalás gyanánt olyan megerősítő vizsgálatot kell végezni, amelyben a vizsgálóorvos által legjobbnak ítélt kezeléssel hasonlítják össze a bendamusztint az eseményig eltelt időre vonatkozó adatok felhasználásával. A benyújtott adatok alapján és a megfelelő kötelezettségvállalásokat látva a CHMP úgy ítélte meg, hogy a kérelmezett javallatokat jóvá lehet hagyni.

Következésképpen a CHMP az alábbi javallatokat fogadta el:

„Krónikus limfocitás leukémia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem megfelelő.

Indolens non-Hodgkin-limfómák monoterápiájaként olyan betegeknek, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónapban.

Myeloma multiplex első vonalbeli kezelésére (Durie-Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) prednizonnal kombinációban olyan 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropátia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.”

A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

Mivel:

- a benyújtott adatok elégségesek a kedvező haszon/kockázat arány megállapításához a kérelmezett javallatok tekintetében, bár ez a kedvező arány az egyes javallatok tekintetében különböző bizonyossággal állapítható meg,
- az ICH-nak megfelelő hatásossági adatok hiányát a jól megalapozott biztonságossági profil a várt és kezelhető toxicitásokkal ellensúlyozza, amelyeket megfelelően tükröz a javasolt termékinformáció,

- kielégítőnek találják a kérelmező kötelezettségvállalását arra, hogy jóváhagyás utáni összehasonlító vizsgálatot végez olyan betegekkel, akik a korábbi, rituximabbal végzett kezelésre nem reagáltak,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek kiadását, amelyek tekintetében a Levactra és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben említett, a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változatban marad.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verziók.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK BEN FOGLALT FELTÉTELEK

A referencia-tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

A jóváhagyás utáni kötelezettségvállalásként a forgalomba hozatali engedély jogosultja elvégez egy összehasonlító, randomizált, több vizsgálóhelyen végzett, 3. fázisú vizsgálatot a bendamusztinnal végzett kezelés hatásosságának felderítésére olyan betegek esetében, akik indolens, rituximabra nem reagáló non-Hodgkin-limfómában szenvednek.