

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLAVIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE NEGLI STATI
MEMBRI**

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Belgio	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Danimarca	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Finlandia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Francia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Germania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Irlanda	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Italia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Norvegia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Polonia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Spagna	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Regno Unito	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LEVACT E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Levact contiene bendamustina, un agente alchilante antitumorale che agisce danneggiando le funzioni della matrice del DNA e indebolendone la sintesi e la riparazione. Nella Repubblica Democratica Tedesca bendamustina trova impiego clinico come agente antineoplastico dal 1971. Pertanto l'esperienza clinica relativa a questo farmaco in Germania è considerevole. Nel novembre 2007 è stata presentata richiesta di decentralizzazione per le tre indicazioni seguenti: trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica (LLC), trattamento di prima linea del linfoma indolente non-Hodgkin avanzato (LNH) in pazienti refrattari a rituximab e del mieloma multiplo avanzato (MM). Durante il procedimento, tutti gli Stati membri coinvolti hanno raggiunto un accordo sull'indicazione per la LLC. L'accordo non è invece stato raggiunto per le indicazioni relative a MM e LNH. Alcuni Stati membri interessati hanno segnalato gravi rischi potenziali per la salute pubblica in relazione all'efficacia del medicinale per queste indicazioni, considerando che un'efficacia pari o superiore a quella di regimi chemioterapici affermati e raccomandati nelle linee guida internazionali non era stata dimostrata. Il procedimento è stato quindi deferito al CHMP.

Efficacia di bendamustina nel mieloma multiplo (MM)

Il richiedente ha fornito i dati di uno studio cardine prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato che confrontava l'efficacia della chemioterapia di prima linea con bendamustina e prednisone (BP) e la terapia a base di melfalan e prednisone (MP) in pazienti affetti da mieloma multiplo non trattato in precedenza. L'end point primario è stato il tempo al fallimento della terapia (TTF) e gli end point secondari il tempo di sopravvivenza, il tasso di sopravvivenza a 2 anni, la percentuale e la durata delle remissioni, la tossicità, la qualità della vita e la resistenza incrociata. I pazienti del gruppo BP hanno mostrato un TTF più lungo (14 e 9 mesi rispettivamente) e una percentuale superiore di remissione completa (32 % e 11 % rispettivamente). Secondo le linee guida anticancro del CHMP (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), il TTF utilizzato come end point primario non consente di valutare l'efficacia. Per questa ragione il richiedente ha presentato un calcolo retrospettivo di sopravvivenza senza progressione (PFS) che dimostrava un vantaggio per il braccio BP (15 e 12 mesi rispettivamente), ma di significato statistico marginale. Solo la percentuale di risposta complessiva (ORR) e le percentuali di remissione completa si sono rivelate superiori nel braccio BP. Anche se la durata della remissione era maggiore nel braccio BP (18 e 12 mesi rispettivamente), la sopravvivenza totale era simile (35 e 33 mesi rispettivamente). L'analisi di sottogruppo pianificata in prospettiva su pazienti di età superiore a 60 anni ha mostrato un vantaggio di BP rispetto a MP in termini di TTF (14 e 9 mesi rispettivamente) e anche in termini di PFS (18 e 11 mesi rispettivamente). Il richiedente ha presentato risultati analogamente omogenei per pazienti di età superiore a 65 anni, indicando casi di pazienti MM sottoposti a pesanti terapie e peraltro refrattari recuperati grazie alla terapia combinata con bendamustina. Infine, il richiedente ha richiamato l'attenzione su profili di tossicità caratteristici di farmaci recentemente autorizzati, evidenziando il profilo ben definito e privo di sovrapposizioni di bendamustina (assenza di neurotossicità) per i pazienti inidonei a talidomide o bortezomib.

Il CHMP ha preso atto delle carenze metodologiche e procedurali degli studi clinici presentati, osservando che l'end point primario e il calcolo retrospettivo della PFS hanno giustamente originato critiche, ma non ha ritenuto che il gruppo di controllo fosse stato trattato in modo inadeguato. Il CHMP ha riconosciuto l'efficacia del regime BP nel mieloma multiplo, documentata da valori mediani di PFS e TTF maggiori rispetto al braccio MP. I risultati nei sottogruppi di pazienti con età superiore a 60 o 65 anni sono omogenei, e nella pratica clinica la terapia a base di bendamustina in associazione a prednisone è al momento raccomandata ai pazienti ultraottantenni dalla Società oncologica tedesca. Questo conferma che l'efficacia di bendamustina non viene invalidata da preoccupazioni sulla sicurezza dei pazienti più fragili. Prove a supporto dell'efficacia di bendamustina derivano anche dall'elevata percentuale di remissione completa, un end point di sempre maggiore rilevanza nel mieloma multiplo. Secondo il parere del CHMP, l'indicazione limitata proposta descrive chiaramente una popolazione di pazienti abbastanza ridotta che non può trarre beneficio dai superiori regimi MPT

(melfalan, prednisone e talidomide) o MTV (melfalan, topotecan e VP-16) di recente introduzione, ivi compresi talidomide o bortezomib. Questo limiterà il rischio di non trattare adeguatamente i pazienti che trarrebbero beneficio da queste terapie o da terapie ad alta intensità. Il CHMP ha riconosciuto che l'impiego clinico negli scorsi decenni ha dimostrato per bendamustina una neurotossicità molto bassa.

Efficacia di bendamustina nel linfoma non-Hodgkin (LNH) refrattario a rituximab

A sostegno di questa indicazione, il richiedente ha presentato uno studio clinico cardine e uno studio di supporto non controllato, oltre a un protocollo e ai dati preliminari di un altro studio non controllato di disegno analogo. Inoltre, il richiedente ha proposto di svolgere uno studio comparativo post-autorizzazione nel contesto dei pazienti refrattari a rituximab (bendamustina a confronto con la terapia scelta dal ricercatore). Gli end point co-primari di entrambi gli studi sono stati la percentuale di risposta complessiva e la durata della risposta. L'efficacia sui linfomi LNH refrattari a rituximab è supportata da percentuali di risposta complessiva (ORR) del 75 %, da una risposta parziale del 58 % e da una risposta completa (CR) del 14 %, con una durata mediana di 40,14 settimane. I risultati delle analisi di ORR, percentuale di patologia e PFS condotte sui sottogruppi sono stati globalmente omogenei. Inoltre è stata osservata una riduzione del carico tumorale superiore al 50 % nel 78 % dei pazienti dello studio di supporto. Questo suggerisce un probabile beneficio clinico per questa popolazione. Il richiedente ha presentato un compendio dell'analisi finale di uno studio di prima linea che confrontava bendamustina in associazione a rituximab (B-R) con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, idrossiaunorubicina (Adriamicina), Oncovin (vincristina) e prednisone), grazie al quale è stato possibile dedurre l'apporto terapeutico di bendamustina rispetto a CHOP. Lo studio ha coinvolto 549 pazienti con ORR simile tra i due gruppi (93,8 % e 93,5 % rispettivamente). La percentuale di risposta completa è stata nettamente più elevata per il gruppo B-R (40,1 % e 30,8 % rispettivamente), la PFS più elevata (54,8 e 34,8 mesi rispettivamente) e il rapporto di rischio (HR) di 0,5765. Secondo il richiedente, è stata ottenuta una maggiore efficacia con una tossicità più ridotta. Il richiedente ha anche osservato che attualmente per i pazienti refrattari a rituximab esiste una sola radioimmunoterapia autorizzata, e ne ha comparato gli specifici requisiti di idoneità e le complesse condizioni di somministrazione con la semplicità di somministrazione e il ben noto profilo di sicurezza di bendamustina. Infine, il richiedente ha discusso le difficoltà associate alla realizzazione di uno studio randomizzato idoneo a sostenere l'attuale richiesta e la scelta di un end point primario appropriato, sottolineando l'impatto che le limitazioni all'unica terapia disponibile per i soggetti refrattari a rituximab (britumomab tiuxetan) avrebbero sull'arruolamento dei pazienti e i problemi di natura etica di un confronto con la terapia scelta dai ricercatori. Anche se la PFS è ritenuta il migliore end point primario di uno studio randomizzato, utilizzando l'ORR come end point secondario, il numero di pazienti da arruolare per arrivare a un approccio confermativo sarebbe tanto elevato da risultare irraggiungibile. In conclusione, il richiedente ha riconosciuto che uno studio randomizzato potrebbe essere necessario qualora l'evidenza di efficacia generale fosse insufficiente o in presenza di un profilo di sicurezza non chiaro. Tuttavia, il profilo di sicurezza di bendamustina è chiaro e la sua efficacia è supportata da una lunga esperienza clinica.

Il CHMP ha ritenuto che la lunga esperienza clinica, il profilo di sicurezza ben definito con tossicità gestibili e i promettenti risultati degli studi presentati volgano a favore dell'impiego di bendamustina quando siano necessarie ulteriori opzioni terapeutiche. Il richiedente ha inoltre presentato una relazione su un ulteriore studio non controllato condotto in Giappone, i cui risultati concordavano globalmente con la precedente esperienza. Le risposte durature si possono mettere in relazione con i benefici dovuti a una riduzione clinicamente importante del carico patologico (riduzione superiore al 50 % nel 78 % dei pazienti). Il CHMP ha riconosciuto le difficoltà presentate dal richiedente, pur considerando che la superiorità di bendamustina, in assenza di dati controllati, può solo essere oggetto di supposizioni. A proposito dello studio StiL, il CHMP ha ritenuto che, sebbene un solo studio non possa costituire il fondamento per modificare lo standard terapeutico di prima linea, i dati dimostrano la superiorità di bendamustina rispetto ai regimi chemioterapici definiti (ognuno in associazione a rituximab). Questo giustifica chiaramente l'impiego di bendamustina anche nel contesto dei pazienti refrattari. Il CHMP ha preso atto della proposta del richiedente di svolgere uno studio randomizzato per confrontare bendamustina con la terapia scelta dai ricercatori ed ha ritenuto che uno studio di questo tipo offrirebbe preziose informazioni sull'efficacia e la sicurezza relativa a confronto con le opzioni terapeutiche attualmente in uso. Prendendo atto dell'impegno del richiedente a svolgere questo

studio post-autorizzazione, il CHMP ha pertanto considerato i dati presentati sufficienti per l'indicazione limitata, sebbene i dati stessi non rispondessero ai criteri delle "Linee guida sulla valutazione dei medicinali anticancro per uso umano".

Conclusioni

Il CHMP ha considerato gli studi presentati che valutavano il ruolo di bendamustina nella LLC, nel MM e nel LNH refrattario a rituximab. La qualità di tali studi è variabile, in particolare nelle indicazioni per le quali l'efficacia del prodotto è già nota, come il mieloma multiplo, dove il disegno si presenta debole a confronto con gli standard attuali. Tuttavia, la mancanza di dati sull'efficacia conformi alle linee guida ICH è compensata da un profilo di sicurezza ben definito, con tossicità previste e gestibili. Inoltre, il profilo di sicurezza di bendamustina nell'SPC si allinea con l'esperienza precedente. Pertanto il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici sia positivo per tutte le indicazioni richieste, seppure con gradi di certezza diversi. Per il mieloma multiplo, il fatto che bendamustina venga impiegata da lungo tempo compensa la mancanza di dati di efficacia chiari negli specifici sottogruppi di pazienti. Per quanto concerne l'indicazione per il LNH refrattario a rituximab, la mancanza di dati controllati si ritiene accettabile a condizione che l'indicazione esprima chiaramente la natura refrattaria della patologia. Ciò malgrado, il CHMP ha ritenuto opportuno l'impegno di eseguire uno studio di conferma post-autorizzazione per confrontare bendamustina e la terapia scelta dai ricercatori utilizzando i dati di tempo all'evento. Sulla base dei dati presentati e in ragione degli impegni sottoscritti, il CHMP ha ritenuto di poter approvare le indicazioni deferite.

In conclusione, il CHMP ha adottato le indicazioni seguenti:

"Trattamento di prima linea per la leucemia linfatica cronica (stadio di Binet B o C) in pazienti per i quali la chemioterapia combinata con fludarabina si rivela inappropriata.

Linfomi indolenti non-Hodgkin come monoterapia per i pazienti che presentano progressione della malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o regimi terapeutici contenenti rituximab.

Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie-Salmon II in progressione o stadio III), in associazione a prednisone per pazienti di età superiore ai 65 anni non idonei a trapianto autologo di cellule staminali e che all'epoca della diagnosi soffrono di neuropatie cliniche che precludono l'impiego di trattamenti a base di talidomide o bortezomib".

MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

Considerando quanto segue:

- I dati presentati sono sufficienti a concludere che il rapporto rischi/benefici è positivo per le indicazioni richieste, seppure con gradi di certezza diversi.
- La mancanza di dati sull'efficacia conformi alle linee guida ICH è compensata da un profilo di sicurezza ben definito, con tossicità previste e gestibili correttamente indicate nelle informazioni sul prodotto proposte.
- L'impegno del richiedente a condurre uno studio comparativo post-autorizzazione in pazienti refrattari a rituximab si considera soddisfacente,

Il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo rispecchiano le versioni definitive elaborate durante la procedura del gruppo di coordinamento indicata nell'allegato III per Levact e denominazioni associate (vedere allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Gli stampati validi (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Etichettatura e Foglio Illustrativo) corrispondono a quelli valutati durante la procedura di referral al CMD(h).

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le Autorità Nazionali Competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, hanno il compito di assicurare l'adempimento, da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, delle seguenti condizioni:

Dopo aver ottenuto l'autorizzazione, il MAH si impegna a svolgere uno studio comparativo multicentrico randomizzato di fase 3 sull'efficacia di bendamustina nel trattamento di pazienti con linfoma indolente non-Hodgkin refrattario a rituximab.