

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugulvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Belgija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Danija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Suomija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Prancūzija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Vokietija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Airija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Italija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugulvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Liuksemburgas	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Norvegija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Lenkija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Ispanija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Levact	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną
Jungtinė Karalystė	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vokietija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	Leisti į veną

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR TEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

LEVACT IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Levact sudėtyje yra bendamustino – alkilinančios priešnavikinės medžiagos, kuri veikia, sutrikdydama DNR matricos funkcijas bei DNR sintezę ir atsikūrimą. Vokietijos Demokratinėje Respublikoje bendamustinas klinikinėmis sąlygomis buvo naudojamas kaip antineoplastinė medžiaga nuo 1971 m., todėl Vokietijoje sukaupta daug klinikinės bendamustino naudojimo patirties. 2007 m. lapkričio mėn. buvo pateikta paraiška dėl vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo pagal decentralizuotą procedūrą pagal šias tris indikacijas: lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) pirmos eilės gydymas, pažengusia vangios eigos ne Hodžkino limfoma (NHL) sergančių pacientų, kurių liga atspari gydymui retuksimabu, pirmos eilės gydymas ir pažengusi daugybinė mieloma. Šios procedūros metu visos susijusios valstybės narės pritarė LLL indikacijai, tačiau nepavyko susitarti dėl daugybinės mielomos ir NHL indikacijų. Kelios susijusios valstybės narės iškėlė galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą dėl vaistinio preparato vartojimo pagal šias indikacijas veiksmingumo, atsižvelgdamos į tai, jog nebuvo įrodyta, kad šis preparatas yra ne prastesnis arba jo veiksmingumas yra didesnis, palyginti su tarptautinėse gairėse rekomenduojamų plačiai pripažįstamų chemoterapijos režimų veiksmingumu. Todėl procedūra perduota svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Bendamustino veiksmingumas gydant daugybinę mielomą

Pareiškėjas pateikė perspektyvinio daugiacentrio atsitiktinės atrankos kontroliuojamo pagrindinio tyrimo duomenis; atliekant šį tyrimą pirmos eilės bendamustino ir prednizono (BP) chemoterapijos veiksmingumas buvo lyginamas su melfalano ir prednizono (MP) terapijos veiksmingumu, gydant pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo daugybinės mielomos. Pirminiai sukeliama pakitimo rodikliai buvo laikas iki nesėkmingos gydymo baigties (LNGB, angl. *time to treatment failure*), o antriniai sukeliama pakitimo rodikliai – išgyvenimo trukmė, išgyvenamumo rodiklis po 2 metų, remisijos koeficientas ir trukmė, toksinis poveikis, gyvenimo kokybė ir kryžminis atsparumas. BP grupėje pacientų LNGB buvo ilgesnis (14 mėn. plg. su 9 mėn.) nei MP grupėje, ir visišką remisiją pasiekė didesnė šios grupės pacientų procentinė dalis (32 % plg. su 11 %). Pagal CHMP priešvėžinių vaistų gaires (CPMP/EWP/205/95/3 red./Corr.) preparato veiksmingumo negalima įvertinti, naudojant LNGB kaip pirminį sukeliama pakitimo rodiklį. Todėl pareiškėjas pateikė retrospektyvinius išgyvenimo trukmės ligai neprogresavus (ILNT, angl. *progression free survival*) apskaičiavimus, kurie parodė BP chemoterapijos pranašumą (15 mėn. plg. su 12 mėn.), tačiau šio pranašumo statistinis reikšmingumas buvo labai nedidelis. BP chemoterapijos grupėje gydymo pranašumą rodė tik bendrasis atsako rodiklis (BAR, angl. *overall response rate*) ir visiškos remisijos rodikliai (VRR, angl. *complete remission rate*). Nors remisijos trukmė BP chemoterapijos grupėje buvo ilgesnė (18 mėn. plg. su 12 mėn.), bendroji išgyvenimo trukmė (BIT, angl. *overall survival*) buvo panaši (35 mėn. plg. su 33 mėn.). Taikant perspektyvinį metodą suplanuota pacientų nuo 60 metų pogrupių analizė parodė, kad BP chemoterapija yra pranašesnė už MP terapiją pagal LNGB (14 mėn. plg. su 9 mėn.) ir pagal ILNT (18 mėn. plg. su 11 mėn.). Pareiškėjas pateikė panašius nuoseklius rezultatus, gautus atlikus vyresnių kaip 65 metų pacientų grupės analizę, taip pat pavienių atvejų ataskaitas apie pirma intensyviai gydytus ir kitoms gydymo priemonėms atsparia daugybine mieloma sirgusius pacientus, kurie buvo išgelbėti, paskyrus kombinuotą bendamustino terapiją. Be to, pareiškėjas atkreipė dėmesį į vaistų, kurių rinkodaros teisės buvo neseniai suteiktos, būdingas neurotoksiškumo charakteristikas ir pabrėžė visiškai su kitais vaistais nesutampančias ir plačiai žinomas bendamustino toksiškumo charakteristikas (neurotoksiškai neveikia), gydant pacientus, kuriems negalima skirti talidomido arba bortezomibo.

CHMP atkreipė dėmesį į metodinius ir procedūrinius pateiktų tyrimų trūkumus ir į tai, kad pirminį sukeliama pakitimo rodiklį ir retrospektyvinį ILNT skaičiavimą pagrįstai būtų galima kritikuoti, tačiau nusprendė, kad kontrolinės grupės pacientai nebuvo netinkamai gydomi. CHMP pritarė, kad BP režimo veiksmingumas gydant daugybinę mielomą pagrįstas dokumentais – veiksmingumą patvirtina ilgesni vidutiniai ILNT ir LNGB, palyginti su MP terapijos grupe. Vyresnių kaip 60 ar 65 metų pogrupių analizės rezultatai yra nuoseklūs, ir klinikinėje praktikoje Vokietijos onkologijos draugija šiuo metu rekomenduoja bendamustiną su prednizonu skirti vyresniems kaip 80 metų pacientams. Tai

patvirtina, kad abejonės dėl bendamustino saugumo silpnesniems pacientams nesumenkina jo veiksmingumo. Papildomai bendamustino veiksmingumą galima patvirtinti ir aukštu visišką remisijos rodikliu, kuris darosi vis svarbesniu sukeliama pakitimo gydant daugybinę mielomą rodikliu. CHMP nuomone, pasiūlytoje siauroje indikacijoje aiškiai apibrėžta pakankamai maža pacientų populiacija, kurie negali pasinaudoti pranašesniais, neseniai pradėtais taikyti melfalano, prednizono ir talidomido (MPT) arba melfalano, topotekano ir VP-16 fosfato (MTV) derinių, įskaitant talidomidą arba bortezomibą, gydymo režimais. Tai sumažins netinkamo pacientų gydymo riziką, nes jie galėtų pasinaudoti šiomis gydymo priemonėmis arba didelio intensyvumo gydymu. CHMP pritarė, kad per pastaruosius klinikinio preparato vartojimo dešimtmečius įrodyta, kad bendamustino neurotoksiškumas yra labai mažas.

Bendamustino veiksmingumas gydant gydymui rituksimabu atsparią ne Hodžkino limfomą (NHL)

Pareiškėjas pateikė pagrindinio ir papildomo nekontroliuojamo tyrimo rezultatus šiai indikacijai pagrįsti bei dar vieno panašaus modelio nekontroliuojamo tyrimo protokolą ir pirminius duomenis. Be to, pareiškėjas pasiūlė, suteikus rinkodaros teisę, atlikti gydymui rituksimabu atsparia liga sergančių pacientų palyginamąjį tyrimą (bendamustinas būtų lyginamas su tyrėjo nuožiūra pasirinkta geriausia gydymo priemone). Abiejų tyrimų metu pirminiai sukeliama pakitimo rodikliai buvo bendrieji atsako rodikliai ir atsako trukmė. Bendamustino veiksmingumą gydant rituksimabui atsparia NHL sergančius pacientus patvirtina 75 % bendrasis atsako rodiklis, 58 % dalinio atsako ir 14 % visišką atsako rodikliai, kai vidutinė atsako trukmė – 40,14 savaitės. Apskritai, pogrupių BAK analizės, ligų rodiklis ir ILNT rezultatai yra vienodi. Be to, 78 % papildomame tyrime dalyvavusių pacientų naviko dydis sumažėjo daugiau kaip 50 %, o tai rodo, kad preparatas turėtų būti kliniškai naudingas šiai populiacijai. Pareiškėjas pateikė pagal pirmos eilės gydymo indikaciją atlikto tyrimo, kurio metu gydymas bendamustino ir rituksimabo (B-R) deriniu buvo lyginamas su gydymu rituksimabo, ciklofosfamido, hidroksidaunorubicino (Adriamycin), Oncovin (vincristino) ir prednizono (R-CHOP) deriniu, galutinės analizės santrauką; pagal joje pateikiamus duomenis galima nustatyti bendamustino naudą, palyginti su CHOP. Tyrime dalyvavo 549 pacientai; šiose dviejose grupėse BAR buvo panašus (93,8 % plg. su 93,5 %). B-R grupėje VRR buvo reikšmingai didesnis (40,1 % plg. su 30,8 %), ILNT buvo ilgesnė (54,8 mėn. plg. su 34,8 mėn.), o santykinė rizika (angl. *hazard ratio*, HR) buvo 0,5765. Pasak pareiškėjo, buvo pasiektas didesnis gydymo veiksmingumas, esant mažesniam toksiniam poveikiui. Pareiškėjas taip pat atkreipė dėmesį, kad šiuo metu tėra vienintelė patvirtinta radioimunoterapija, kurią galima taikyti pacientams, kurių liga atspari gydymui rituksimabu, palygindamas specifinius galimybes taikyti šią terapiją reikalavimus ir sudėtingas jos taikymo sąlygas su paprastu bendamustino vartojimo būdu ir plačiai žinomomis šio preparato saugumo charakteristikomis. Be to, pareiškėjas aptarė kliūtis, susijusias su tinkamu atsitiktinės atrankos tyrimu šiai paraiškai bei tinkamo pirminio sukeliama pakitimo rodiklio pasirinkimui pagrįsti, išskeldamas problemas, susijusias su šiuo metu esamos vienintelės gydymo priemonės, kurią galima skirti pacientams, kurių liga atspari gydymui rituksimabu (britumomabo tiuksetanu), trūkumų poveikiu pacientų atrankai ir rūpestį keliančius etikos klausimus, susijusius su tiriamojo preparato palyginimu su tyrėjo požiūriu pasirinkta geriausia gydymo priemone. Nors atliekant atsitiktinės atrankos tyrimą, ILNT būtų geriausias pirminis, o BAR – antrinis sukeliama pakitimo rodikliai, taikant patvirtinamąjį metodą, reikėtų ištirti pernelyg didelį pacientų skaičių. Taigi, pareiškėjas pripažino, kad atsitiktinės atrankos tyrimo reikėtų, jeigu nepakaktų bendrųjų preparato veiksmingumo įrodymų arba jo saugumo charakteristikos būtų neaiškios, tačiau bendamustino saugumo charakteristikos yra aiškios, o jo veiksmingumą patvirtina ilgalaikė klinikinė patirtis.

CHMP nusprendė, kad ilgalaikė klinikinė patirtimi, plačiai žinomomis bendamustino saugumo charakteristikomis ir valdomu toksiniu poveikiu bei vilčių teikiančiais pateiktų tyrimų rezultatais galima pagrįsti bendamustino vartojimą pacientų populiacijoje, kuriai reikia kitų gydymo galimybių. Be to, pareiškėjas pateikė Japonijoje atlikto papildomo nekontroliuojamo tyrimo ataskaitą, kurioje pateikti bendrieji rezultatai neprieštarauja ankstesnei patirčiai. Ilgalaikį atsaką galima sieti su pacientams teikiama gydymo nauda dėl kliniškai svarbaus jiems nustatyto naviko dydžio sumažėjimo (78 % pacientų navikas sumažėjo daugiau kaip 50 %). Be to, CHMP sutiko su pareiškėjo nurodytomis kliūtimis, nors jo nuomone, nesant kontroliuojamų tyrimų duomenų, bendamustino pranašumas tėra tariamas. Kalbant apie StiL (angl. *Study Group Indolent Lymphomas*) tyrimą, CHMP nuomone, nors remiantis vieninteliu tyrimu, nereikėtų keisti tipinės priežiūros taikant pirmos eilės gydymą, iš tyrimo

duomenų matyti, kad bendamustinas yra pranašesnis už pripažįstamą kombinuotos chemoterapijos režimą (abi gydymo priemonės skiriamos kartu su rituksimabu), o tai yra akivaizdus loginis pagrindas gydant gydymui atsparią ligą naudoti ir bendamustiną. CHMP atkreipė dėmesį į pareiškėjo pasiūlymą atlikti atsitiktinės atrankos tyrimą, kurio metu bendamustinas būtų lyginamas su tyrėjo nuožiūra pasirinkta geriausia gydymo priemone, ir nusprendė, kad atlikus tokį tyrimą būtų gauta vertingos informacijos apie santykinį preparato veiksmingumą ir saugumą, palyginti su šiuo metu naudojamomis gydymo priemonėmis. Todėl atsižvelgęs į pareiškėjo išipareigojimą gavus preparato rinkodaros teisę atlikti šį tyrimą, CHMP nusprendė, kad pateiktų duomenų pakanka šiai siaurai indikacijai pagrįsti, nors pateikti duomenys neatitinka žmonėms skirtų priešvėžinių vaistinių preparatų vertinimo gairėse (angl. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*) nustatytų kriterijų.

Išvada

CHMP atidžiai peržiūrėjo pateiktus tyrimų duomenis, kurių metu buvo vertinamas bendamustino poveikis gydant LLL, daugybinę mielomą ir gydymui rituksimabu atsparią NHL. Pateiktų tyrimų kokybė skiriasi, ypač pagal tas indikacijas atliktų tyrimų, pagal kurias skiriamo preparato veiksmingumas jau yra žinomas, (pvz., gydant daugybinę mielomą), kadangi dabartiniais standartais šių tyrimų modeliai yra nepakankamai pagrįsti. Tačiau šią Tarptautinės konferencijos dėl žmonių skirtų vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (angl. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH) nustatytus kriterijus atitinkančių veiksmingumo duomenų stoką kompensuoja plačiai žinomos preparato saugumo charakteristikos bei numatomas ir valdomas jo toksinis poveikis. Be to, preparato charakteristikų santraukoje pateiktos bendamustino saugumo charakteristikos neprieštarauja ankstesnei patirčiai. Todėl CHMP nusprendė, kad pagal visas paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis (nors ir skirtingu lygmeniu) yra teigiamas. Kalbant apie daugybinę mielomą, ilgalaikė bendamustino vartojimo patirtis yra svarbesnė už aiškių preparato veiksmingumo specifiniame pacientų populiacijos pogrupyje duomenų stoką. Kalbant apie gydymui rituksimabu atsparios NHL indikaciją, tai, kad nepateikta kontroliuojamų tyrimų duomenų yra priimtina, jeigu indikacija bus suformuluota taip, kad būtų aišku, jog tai yra gydymui atspari liga. Nepaisant to, CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojas, vykdydamas savo laikotarpio po rinkodaros teisės suteikimo išipareigojimą, turėtų atlikti patvirtinamąjį tyrimą, kuriuo bendamustinas būtų palygintas su tyrėjo nuožiūra pasirinkta geriausia gydymo priemone, naudojant ankstesnius (angl. *time-to-event*) duomenis. Remdamasis pateiktais duomenimis ir atsižvelgdamas į tinkamus pareiškėjo išipareigojimus, CHMP nusprendė, kad nurodytas indikacijas galima patvirtinti.

Taigi, CHMP patvirtino šias indikacijas:

„Lėtine limfocitine leukemija (B arba C Binet stadijos) sergančių pacientų, kuriems netinka kombinuota fludarabino chemoterapija, pirmos eilės gydymas.

Vangios eigos ne Hodžkino limfoma – kaip monoterapija pacientams, kurių liga progresavo gydymo rituksimabu metu ar taikant vaistinių preparatų derinio su rituksimabu režimą arba praėjus ne daugiau kaip 6 mėnesiams nuo tokio gydymo pabaigos.

Pagrindinė daugybinės mielomos (kai nustatyta II stadija ir liga progresuoja arba III stadija pagal Durie ir Salmon klasifikaciją) gydymo priemonė, skiriama kartu su prednizonu pacientams nuo 65 metų, kuriems negalima atlikti autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos ir kuriems diagnozės metu buvo nustatyta klinikinė neuropatija, dėl kurios negalima vartoti vaistinių preparatų derinių su talidomidu arba bortezomibu.“

TEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDAS

Kadangi

- pateiktų duomenų pakanka, siekiant pagrįsti išvadą, kad pagal nurodytas indikacijas vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;
- ICH kriterijus atitinkančių veiksmingumo duomenų stoką kompensuoja plačiai žinomos vaistinio preparato saugumo charakteristikos bei numatomas ir valdomas jo toksinis poveikis, apie kurį tinkama informacija įtraukta į pateiktus svarstyti preparato informacinius dokumentus;
- pakanka pareiškėjo įsipareigojimo gavus rinkodaros teisę atlikti palyginamąjį pacientų, kurių liga buvo atspari ankstesniam gydymui rituksimabu, tyrimą;

CHMP rekomendavo suteikti Levact ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis išlieka tokie patys, kaip jų galutiniai variantai, dėl kurių buvo susitarta koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta III priede, rinkodaros teisės.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Galiojanti lankstinuko apie produkto savybes, žymėjimą ir pakuotę santrauka yra paskutinė versija, sudaryta Koordinacijos grupės procedūros metu.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISIŲ SĄLYGOS

Nacionalinė kompetentingos institucijos, kurių veiklą koordinuoja referencinė valstybė narė, užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojai įvykdytų šias sąlygas:

Rinkodaros teisės turėtojas, vykdydamas laikotarpio po rinkodaros teisės suteikimo išipareigojimą, atliks palyginamąjį atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą, siekdamas ištirti bendamustino veiksmingumą, gydant vangios eigos, gydymui rituksimabu atsparia ne Hodžkino limfoma sergančius pacientus.