

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Beļģija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Dānija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Somija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Francija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Vācija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Īrija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Itālija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	Vācija				
Luksemburga	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Norvēģija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Polija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Spānija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Levact	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Lielbritānija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Vācija	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LEVACT UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Levact satur bendamustīnu – alkilējošu pretaudzēju līdzekli, kas darbojas, traucējot DNS matricas funkcijas un DNS sintēzi un atjaunošanu. Bendamustīnu klīnikā kā pretaudzēju līdzekli Vācijas Demokrātiskā republikā lietoja kopš 1971. gada, un tādēļ Vācijā ir iegūta nozīmīga klīniskā pieredze par bendamustīna lietošanu. 2007. gada novembrī iesniedza pieteikumu decentralizētai procedūrai šādām trīs indikācijām: hroniskas limfoleikozes (HLL) pirmās rindas terapija, progresējošas mazaktīvas Nehodžkina limfomas (NHL) pirmās rindas terapijai pacientiem, kas ir rezistenti pret rituksimabu, un progresējošas multiplās mielomas (MM) ārstēšana. Šīs procedūras laikā visas iesaistītās dalībvalstis vienojās par HLL indikāciju, taču par MM un NHL indikācijām vienošanos neizdevās panākt. Vairākas iesaistītās dalībvalstis izteica bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai attiecībā uz zāļu efektivitāti šo indikāciju gadījumā, ņemot vērā, ka nav pierādīts līdzvērtīgums vai labāka efektivitāte salīdzinājumā ar starptautiskās vadlīnijās ieteikto, plaši lietoto ķīmijterapijas shēmu efektivitāti. Pēc tam procedūru nosūtīja *CHMP*.

Bendamustīna efektivitāte multiplās mielomas (MM) gadījumā

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus no prospektīva, daudzcentru nejaušināta kontrolēta pivotāla pētījuma, kurā salīdzināta pirmās rindas ķīmijterapijas ar bendamustīnu un prednizonu (BP) efektivitāte ar melfānu un prednizona (MP) terapijas efektivitāti pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu. Primārais vērtētais rādītājs bija laiks līdz ārstēšanas neveiksmei (*TTF*), bet sekundārie vērtētie rādītāji bija dzīvildze, dzīvildzes īpatsvars pēc diviem gadiem, remisijas biežums un ilgums, toksicitāte, dzīves kvalitāte un krusteniskā rezistence. Pacienti BP grupā konstatēja ilgāku *TTF* (14 mēneši salīdzinājumā ar deviņiem mēnešiem) un lielāku pilnīgas remisijas gadījumu procentuālo daudzumu (32 % salīdzinājumā ar 11 %). Saskaņā ar *CHMP* pretvēža līdzekļu vadlīniju (*CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.*), *TTF* kā primārais vērtētais rādītājs neļauj novērtēt efektivitāti. Tādēļ pieteikuma iesniedzējs iesniedza retrospektīvu dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*PFS*) aprēķinu, kas pierādīja pārkumu BP grupai (15 mēneši salīdzinājumā ar 12 mēnešiem), bet statistiskā nozīmība bija uz robežas. BP grupā labāks bija tikai kopējais atbildreakcijas biežums (*ORR*) un pilnīgas remisijas biežums. Lai gan BP grupā remisija bija ilgāka (18 mēneši salīdzinājumā ar 12 mēnešiem), kopējā dzīvildze bija līdzīga (35 mēneši salīdzinājumā ar 33 mēnešiem). Prospektīvi plānotā apakšgrupas analīzē pacientiem pēc 60 gadu vecuma konstatēja BP pārkumu salīdzinājumā ar MP, vērtējot *TTF* (14 mēneši salīdzinājumā ar deviņiem mēnešiem) un arī *PFS* (18 mēneši salīdzinājumā ar 11 mēnešiem). Pieteikuma iesniedzējs iesniedza atbilstošus līdzīgus rezultātus pacientiem pēc 65 gadu vecuma, kā arī gadījumu ziņojumus par iepriekš izteikti ārstētiem un citādi rezistentiem MM slimniekiem, kurus varētu glābt ar kombinētu bendamustīna terapiju. Visbeidzot, pieteikuma iesniedzējs norādīja uz nesen reģistrēto zāļu raksturīgām neirotoksiskām īpašībām un uzsvēra, ka bendamustīna toksiskās īpašības (tam nepiemīt neirotoksicitāte) nepārklājas un ir labi zināmas pacientiem, kuriem nav piemērota ārstēšana ar talidomīdu vai bortezomību.

CHMP ņēma vērā iesniegto pētījumu metodiskus un procedūras trūkumus un atzina, ka primārais vērtētais rādītājs un retrospektīva *PFS* aprēķināšana ir pamatoti kritizējama, bet neuzskatīja, ka kontroles grupa nebūtu pietiekami ārstēta. *CHMP* atzina, ka BP shēmai bija dokumentēta efektivitāte multiplās mielomas gadījumā, par ko liecina ilgāka vidējā *PFS* un *TTF*, salīdzinot ar MP grupu. Rezultāti pacientu apakšgrupās pēc 60 vai 65 gadu vecuma ir atbilstoši, un Vācijas Onkologu biedrība klīniskajā praksē pašlaik iesaka lietot bendamustīnu kombinācijā ar prednizonu pacientiem pēc 80 gadu vecuma. Tas apstiprina, ka bendamustīna efektivitāti neaizēno bažas par drošību vājākiem pacientiem. Atbalstošos pierādījumus bendamustīna efektivitātei iespējams iegūt arī, ņemot vērā lielo pilnīgas remisijas gadījumu biežumu, kas ir aizvien nozīmīgāks vērtētais rādītājs multiplās mielomas gadījumā. *CHMP* uzskata, ka ierosinātā ierobežotā indikācija skaidri raksturo diezgan nelielu pacientu populāciju, kuri nevar gūt labumu no labākām nesen ieviestām MPT (melfalāns, prednizons un talidomīds) vai MTV (melfalāns, topotekāns un VP-16 fosfāts) shēmām, kā arī no talidomīda vai

bortezomība. Tas ierobežos nepietiekamas ārstēšanas risku pacientiem, kuri gūtu labumu no šiem līdzekļiem vai ļoti intensīvas ārstēšanas. *CHMP* piekrita, ka pēdējo klīniskās lietošanas desmitgažu laikā pierādīta bendamustīna ļoti mazā neirotoksicitāte.

Bendamustīna efektivitāte pret rituksimabu rezistentas Nehodžkina limfomas (NHL) gadījumā

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pivotālu un atbalstošu nekontrolētu pētījumu šīs indikācijas atbalstam, kā arī cita nekontrolēta pētījuma ar līdzīgu plānojumu protokolu un sākotnējos datus. Turklāt pieteikuma iesniedzējs ierosināja veikt salīdzinošu pēcreģistrācijas pētījumu pret rituksimabu rezistentiem pacientiem (bendamustīnu salīdzinot ar pētnieka labāko izvēles līdzekli). Papildu primārie vērtētie rādītāji abos pētījumos bija kopējais atbildreakcijas biežums un atbildreakcijas ilgums. Efektivitāti pret rituksimabu rezistentas NHL gadījumā apliecina 75 % kopējais atbildreakcijas biežums (*ORR*), 58 % daļējas atbildreakcijas un 14 % pilnīgas atbildreakcijas (*CR*) biežums ar vidējo atbildreakcijas ilgumu 40,14 nedēļas. *ORR*, slimības biežuma un *PFS* rezultātu apakšgrupu analizēs iegūti kopumā viendabīgi rezultāti. Turklāt 78 % atbalstošā pētījuma pacientu konstatēja audzēja slodzes samazināšanos par vairāk nekā 50 %, kas liecina par iespējamu klīnisku ieguvumu šai populācijai. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pirmās rindas terapijas pētījuma galīgās analīzes kopsavilkumu, salīdzinot bendamustīnu kombinācijā ar rituksimabu (B-R) ar *R-CHOP* (rituksimabs, ciklofosfamīds, hidroksidaunorubicīns (*Adriamycin*), *Oncovin* (vinkristīns) un prednizons), kas ļauj secināt par bendamustīna ieguldījumu salīdzinājumā ar *CHOP*. Pētījumā piedalījās 549 pacienti, un *ORR* abās grupās bija līdzīgs (93,8 % pret 93,5 %). *CR* biežums B-R grupā bija nozīmīgi lielāks (40,1 pret 30,8 %), *PFS* bija lielāka (54,8 mēneši salīdzinājumā ar 34,8 mēnešiem), un riska attiecība (*HR*) bija 0,5765. Saskaņā ar pieteikuma iesniedzēja pausto, lielāka efektivitāte tika sasniegta ar mazāku toksicitāti. Pieteikuma iesniedzējs arī norādīja, ka pašlaik ir tikai viena apstiprināta staru-īmūnterapijas shēma pret rituksimabu rezistentiem pacientiem, salīdzinot specifiskās piemērotības prasības un sarežģītos lietošanas apstākļus šai terapijai ar vienkāršo bendamustīna lietošanu un labi zināmajām drošības īpašībām. Pieteikuma iesniedzējs iztirzāja šķēršļus, kas saistīti ar nejaušināta pētījuma veikšanu, lai tas būtu piemērots šī pieteikuma atbalstam, kā arī atbilstoša primārā vērtētā rādītāja izvēli, uzsverot jautājumu par ierobežojumu ietekmi, ko izraisa pašlaik vienīgā pieejamā ārstēšanas iespēja pret rituksimabu rezistentiem pacientiem (britumomaba tiuksetāns) pacientu atlasē, un ētiskos apsvērumus salīdzinājumam ar pētnieka labāko izvēles līdzekli. Lai gan nejaušinātā pētījumā *PFS* būtu labākais primārais vērtētais rādītājs un *ORR* kā sekundārais vērtētais rādītājs, tam būtu nepieciešams nepieļaujami daudz pacientu apstiprinājuma saņemšanai. Pieteikuma iesniedzējs atzina, ka varētu būt nepieciešams nejaušināts pētījums, ja nebūtu pietiekami pierādījumu par efektivitāti kopumā vai būtu neskaidras drošības īpašības, bet bendamustīna drošības īpašības ir skaidri zināmas un efektivitāti apliecina ilgā klīniskās lietošanas pieredze.

CHMP uzskatīja, ka ilgā klīniskā pieredze, labi zināmās drošības īpašības ar ārstējamu toksicitāti un daudzsološie rezultāti, kas iegūti iesniegtajos pētījumos, lai atbalstītu bendamustīna lietošanu populācijā, kurai nepieciešami citi ārstēšanas līdzekļi. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī pētījuma ziņojumu par papildu nekontrolētu pētījumu, kas veikts Japānā, un tā kopējie rezultāti atbilda agrāk iegūtajai pieredzei. Ilgstoša atbildreakcija var būt saistīta ar ieguvumu pacientam, ko izraisa klīniski nozīmīga slimības slodzes samazināšanās (78 % pacientu novērtējamās slimības samazinājums par vairāk nekā 50 %). *CHMP* arī piekrita šķēršļiem, kurus aprakstījis pieteikuma iesniedzējs, bet uzskatīja, ka bendamustīna pārākumu var tikai pieņemt, jo nav kontrolētu datu. Attiecībā uz StīL pētījumu *CHMP* uzskatīja, ka, lai gan viens pētījums nedrīkst būt pamats standarta aprūpes izmaiņām pirmās rindas terapijas kontekstā, dati liecina par bendamustīna pārākumu, salīdzinot ar apstiprinātām kombinētām ķīmijterapijas shēmām (katru lietojot kombinācijā ar rituksimabu), kas pārliecinoši pamato bendamustīna lietošanu arī rezistentos gadījumos. *CHMP* ņēma vērā pieteikuma iesniedzēja ierosinājumu veikt nejaušinātu pētījumu, lai salīdzinātu bendamustīnu ar pētnieka labāko izvēles līdzekli, un uzskatīja, ka šāds pētījums sniegtu vērtīgu informāciju par relatīvo efektivitāti un drošību, salīdzinot ar pašlaik izmantotiem ārstēšanas līdzekļiem. Ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja apņemšanos veikt šo pēcreģistrācijas pētījumu, *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtie dati ir pietiekami šai ierobežotajai indikācijai, pat ja tie neatbilst Vadlīnijā par pretvēža zāļu novērtēšanu cilvēkiem noteiktajiem kritērijiem.

Secinājums

CHMP ņēma vērā iesniegtos pētījumus, kuros vērtēta bendamustīna nozīme HLL, MM un pret rituksimabu rezistentas NHL gadījumā. Iesniegto pētījumu kvalitāte ir dažāda, īpaši attiecībā uz indikācijām, kuru gadījumā preparāta efektivitāte jau ir zināma, piemēram, multiplās mielomas gadījumā, kur pētījumu plānojums ir vājš, salīdzinot ar pašlaik spēkā esošiem standartiem. Tomēr šo *ICH* atbilstošu datu trūkumu kompensē labi zināmās drošības īpašības ar paredzamu un ārstējamu toksicitāti. Turklāt bendamustīna zāļu aprakstā norādītās drošības īpašības atbilst iepriekš iegūtajai pieredzei. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība visu iesniegto indikāciju gadījumā ir pozitīva, neskatoties uz dažādas pakāpes ticamību. Multiplās mielomas gadījumā ilgstoša bendamustīna lietošana atsver skaidru efektivitātes datu neesamību specifiskā pacientu populācijas apakšgrupā. Attiecībā uz pret rituksimabu rezistentas NHL indikāciju kontrolētu datu neesamību ir pieņemama, jo indikācijas teksts skaidri atspoguļo slimības rezistentu norisi. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka pēc reģistrācijas būtu jāveic apstiprinošs pētījums, kurā bendamustīnu salīdzinātu ar labāko pētnieka izvēles līdzekli, izmantojot datus par laiku līdz notikumam. Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem un ņemot vērā atbilstošu apņemšanos, *CHMP* uzskatīja, ka minētās indikācijas ir apstiprināmas.

Noslēgumā *CHMP* vienojās par šādām indikācijām:

“Hroniskas limfoleikozes (B vai C stadija pēc Binet klasifikācijas) pirmās rindas terapija pacientiem, kuriem nav piemērota kombinēta ķīmijterapija ar fludarabīnu.

Mazaktīvas Nehodžkina limfomas gadījumā kā monoterapija pacientiem, kuriem slimība progresējusi ārstēšanas laikā ar rituksimabu vai rituksimabu saturošu shēmu vai sešu mēnešu laikā pēc šādas ārstēšanas.

Pirmās rindas terapija multiplās mielomas gadījumā (II stadija pēc Durie-Salmon klasifikācijas ar progresēšanu vai III stadija) kombinācijā ar prednizonu pacientiem pēc 65 gadu vecuma, kuriem nav piemērota autologa cilmes šūnu transplantācija un kuriem diagnozes noteikšanas brīdī ir klīniska neiropātija, kas neļauj lietot talidomīdu vai bortezomību saturošas shēmas.”

POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS

Tā kā

- iesniegtie dati ir pietiekami, lai secinātu, ka ieguvumu un riska attiecība minēto indikāciju gadījumā ir pozitīva, lai gan ar dažādu ticamības pakāpi;

- *ICH* atbilstošu efektivitātes datu neesamību kompensē labi zināmās drošības īpašības ar paredzamu un ārstējamu toksicitāti, kas korekti atspoguļota piedāvātajā zāļu aprakstā;

- pieteikuma iesniedzēja apņemšanās veikt pēcreģistrācijas salīdzinošu pētījumu pacientiem, kuri iepriekš bijuši rezistenti pret ārstēšanu ar rituksimabu, tiek uzskatīta par apmierinošu,

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, kurai zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts III pielikumā *Levact* un radniecīgu nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir to pēdējais variants, kas iegūts Koordinācijas grupu procedūras laikā.

IV PIELIKUMS
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Valstu atbildīgajām iestādēm atsauces dalībvalsts virsvadībā jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki izpildītu šādus nosacījumus:

reģistrācijas apliecības īpašnieks pēc reģistrācijas veiks salīdzinošu nejaušinātu daudzcentru 3. fāzes pētījumu, lai novērtētu bendamustīna efektivitāti pacientu ar mazaktīvu, pret rituksimabu rezistentu Nehodžkina limfomu ārstēšanā.