

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/ZEE</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
L-Awstrija	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Il-Belġju	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Id-Danimarka	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Ribomustin	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Il-Finlandja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Ribomustin	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Franza	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Il-Ġermanja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
L-Irlanda	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
L-Italja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Ribomustin	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina

<u>Stat Membru UE/ZEE</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Il-Lussemburgu	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
In-Norveġja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Il-Polonja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Spanja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Levact	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina
Ir-Renju Unit	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Il-Ġermanja	Ribomustin	2.5 mg/ml	Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni	Użu għal ġol-vina

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI POŻITTIVA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' LEVACT U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Levact fih bendamustine, aġent alkilanti kontra t-tumuri li jaġixxi billi jfixxkel il-funzjonijiet tal-matriċi tad-DNA u s-sinteżi u t-tiswija tad-DNA. Bendamustine ilu jintuża b'mod kliniku bħala aġent antineoplastiku fir-Repubblika Demokratika Ġermaniża mill-1971 u għalhekk hemm esperjenza klinika sostanzjali b'bendamustine fil-Ġermanja. F'Novembru 2007, giet sottomessa applikazzjoni għal proċedura deċentralizzata għat-tliet indikazzjonijiet li ġejjin: trattament tal-bidu għal lewċemija limfoċitika kronika (chronic lymphocytic leukaemia - CLL), trattament tal-bidu ta' limfomi indolenti mhux ta' Hodgkin avanzati (non-Hodgkin's lymphomas - NHL) f'pazjenti refrattarji għal rituximab u majeloma multipla avanzata (advanced multiple myeloma - MM). Matul din il-proċedura, l-Istati Membri kollha involuti qablu fuq l-indikazzjoni CLL, iżda, ma ntlahaqx qbil għall-indikazzjonijiet MM u NHL. Numru ta' Stati Membri kkonċernati qajmu riskji serji potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward tal-effikaċja tal-prodott mediċinali f'dawn l-indikazzjonijiet, filwaqt li kkunsidraw li nuqqas ta' inferjorità jew effikaċja superjuri meta mqabbel mal-effikaċja ta' reġimens ta' kimoterapija stabbiliti sew rakkomandati fl-linji gwida internazzjonali ma ntwerewx. Għalhekk, il-proċedura giet riferuta lis-CHMP.

Effikaċja ta' bendamustine f' majeloma multipla (multiple myeloma - MM)

L-Applikant ipprova dejta minn prova pivotali kkontrollata, randomizzata, b'aktar minn ċentru wiehed prospettiva li tqabbel l-effikaċja ta' kimoterapija tal-bidu b'bendamustine u prednisone (BP) ma' terapija b'melphalan u prednisone (MP) f'pazjenti b' majeloma multipla li ma gietx ikkurata qabel. Il-punti ta' tmiem primarji kienu ż-żmien għall-falliment tat-trattament (time to treatment failure - TTF) u l-punti ta' tmiem sekondarji kienu ż-żmien tas-sopravivenza, ir-rata ta' sopravivenza wara sentejn, ir-rata u t-tul ta' żmien tar-remissjoni, it-tossicità, il-kwalità tal-ħajja u l-kross-reżistenza. Il-pazjenti fil-grupp BP urew TTF itwal (14 vs. 9 xhur) u perċentwal aktar għoli ta' remissjoni totali (32% vs. 11%). Skont il-linji gwida kontra l-kanċer tas-CHMP (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), TTF bħala punt ta' tmiem primarju ma jippermettix li tiġi vvalutata l-effikaċja. L-Applikant għalhekk ipprova kalkolu retrospettiv ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (progression free survival - PFS) li wera vantaġġ għall-grupp BP (15 vs. 12-il xhur) iżda ta' sinifikanza statistika marginali. Ir-rata ta' reazzjoni globali (overall response rate - ORR) biss u r-rati ta' remissjoni totali kienu aktar għoljin fil-grupp BP. Anke jekk it-tul ta' żmien għar-remissjoni kien itwal fil-grupp BP (18 vs. 12-il xhur), is-sopravivenza globali kienet simili (35 vs. 33 xhur). L-analiżi tas-subgrupp ipplanata prospettivament f'pazjenti ta' aktar minn 60 sena wriet vantaġġ tal-BP fuq l-MP f'termini ta' TTF (14 vs. 9 xhur) u wkoll f'termini ta' PFS (18 vs. 11-il xhur). L-Applikant ippreżenta riżultati simili konsistenti għal pazjenti >65 sena u pprova wkoll rapporti tal-każijiet ta' pazjenti b'MM pre-trattati hafna u inkella refrattarji li setghu jiġu salvati b'terapija ta' kombinazzjoni b'bendamustine. Fl-aħħar nett, l-Applikant innota l-profil ta' newrotossicità karatteristiċi ta' mediċini li ġew awtorizzati reċentement u enfasisza l-profil ta' tossicità li ma jidholx fuq oħrajn u li huwa stabbilit sew ta' bendamustine (bla newrotossicità) għal pazjenti li mhumiex eligibbli għal thalidomide jew bortezomib.

Is-CHMP innota n-nuqqasijiet fil-proċedura u l-metodu tal-provi sottomessi, u li l-punt ta' tmiem primarju u l-kalkolu retrospettiv tal-PFS jattiraw il-kritika bir-raġun, iżda ma kkunsidrax li l-grupp ta' kontroll ma kienx trattat biżżejjed. Is-CHMP qabel li l-pjan ta' terapija BP kellu effikaċja ddokumentata fil-majeloma multipla kif muri mill-PFS u TTF b'medjan itwal meta mqabbel mal-grupp MP. Ir-riżultati f'subgruppi ta' pazjenti ta' aktar minn 60 jew 65 sena huma konsistenti u fil-prattika klinika, bendamustine flimkien ma' prednisone huwa attwalment rakkomandat għal pazjenti ta' aktar minn 80 sena mis-Socjetà tal-Onkoloġija Ġermaniża. Dan jikkonferma li l-effikaċja ta' bendamustine mhijiex negata minn thassib dwar is-sigurtà fost pazjenti aktar dgħajfa. Evidenza ta' appoġġ għall-effikaċja ta' bendamustine tista' tinkiseb ukoll mir-rata ta' remissjoni totali għolja, li huwa punt ta' tmiem li qiegħed jiżdied fl-importanza fil-majeloma multipla. Fl-opinjoni tas-CHMP, l-indikazzjoni ristretta proposta tiddekrivi b'mod ċar popolazzjoni ta' pazjenti pjuttost żgħira li ma

jistgħux jibbenefikaw mill-pjanijiet ta' terapiji superjuri li ġew introdotti b'mod reċenti ta' MPT (melphalan, prednisone u thalidomide) jew MTV (melphalan, topotecan u VP-16 phosphate), inklużi thalidomide jew bortezomib. Dan jillimita r-riskju ta' nuqqas ta' trattament għal pazjenti li jistgħu jibbenefikaw minn dawn it-trattamenti jew minn trattament ta' intensità għolja. Is-CHMP qabel li l-għexieren ta' snin li għaddew ta' użu kliniku urew in-newrotossicità baxxa ħafna ta' bendamustine.

L-effikaċja ta' bendamustine fil-limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) refrattarja għal rituximab

L-Applikant ippreżenta prova pivotali u mhux ikkontrollata ta' appoġġ biex jappoġġa din l-indikazzjoni, flimkien ma' protokoll u dejta preliminarija għal prova mhux ikkontrollata oħra bi tfassil simili. Barra minn hekk, l-Applikant ippropona li jwettaq prova komparattiva ta' wara l-approvazzjoni fis-sitwazzjoni refrattarja għal rituximab (bendamustine mqabbel mal-aħjar għażla tal-investigatur). Punti ta' tmiem ko-primarji fiż-żewġ provi kienu r-rata ta' reazzjoni globali u t-tul ta' żmien tar-reazzjoni. L-effikaċja fl-NHL refrattarja għal rituximab hija appoġġata minn rati ta' reazzjoni globali (overall response rates - ORR) ta' 75%, reazzjoni parzjali ta' 58% u reazzjoni totali (complete response - CR) ta' 14% b'tul ta' żmien medjan ta' reazzjoni ta' 40.14 ġimgħa. Analizi tas-subgrupp ta' ORR, ir-rata tal-marda u r-risultati tal-PFS juru risultati globali omoġeni. Barra minn hekk, tnaqqis tal-piż tat-tumur ta' aktar minn 50% ġie osservat f'78% tal-pazjenti tal-istudju ta' appoġġ, u dan jissuġġerixxi benefiċċju kliniku possibbli għal din il-popolazzjoni. L-Applikant ippreżenta sommarju tal-analizi finali ta' prova f'sitwazzjoni tal-bidu, li tqabbel bendamustine flimkien ma' rituximab (B-R) ma' trattament R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (Adriamycin), Oncovin (vincristine), u prednisone), filwaqt li ppermetta t-tnaqqis tal-kontribuzzjoni ta' bendamustine vs CHOP. Il-prova kienet tinkludi 549 pazjent u l-ORR kienet simili bejn iż-żewġ gruppi (93.8% vs. 93.5%). Ir-rata ta' CR kienet ferm oġġla għall-grupp B-R (40.1 vs. 30.8%), il-PFS kienet oġġla (54.8 vs. 34.8 xhur) u l-Proporzjon ta' Riskju (Hazard Ratio - HR) kien ta' 0.5765. Skont l-Applikant, l-effikaċja superjuri nkisbet b'tossicità aktar baxxa. L-Applikant innota wkoll li attwalment hemm radju-immunoterapija approvata waħda biss għal pazjenti li huma refrattarji għat-terapija b'rituximab, u qabbel ir-rekwiziti ta' eligibbiltà speċifiċi u l-kundizzjonijiet ta' għotja kumplessi għal din it-terapija mal-faċilità tal-għotja ta' bendamustine u l-profil ta' sigurtà magħruf. Fl-aħħar nett, l-Applikant iddiskuta l-problemi assoċjati mat-tweġġ ta' studju randomizzat adattat biex jappoġġa l-applikazzjoni attwali kif ukoll l-għażla ta' punt ta' tmiem primarju xieraq, u qajjem il-kwistjonijiet tal-impatt tal-limitazzjonijiet tal-għażla ta' trattament unika disponibbli bħalissa għal pazjenti refrattarji għat-terapija b'rituximab (britumomab tiuxetan) fuq ir-reklutaġġ ta' pazjenti u t-thassib etiku ta' tqabbil mal-aħjar għażla tal-investigatur. Filwaqt li l-PFS tista' tkun l-aħjar punt ta' tmiem primarju fi studju randomizzat, bl-ORR bħala punt ta' tmiem sekondarju, dan jirrikjedi numru kbir projbit ta' pazjenti għal approċċ ta' konferma. Bħala konklużjoni, l-Applikant għaraf li studju randomizzat jista' jkun meħtieġ fil-każ ta' evidenza globali insuffiċjenti ta' effikaċja jew profil ta' sigurtà mhux ċar iżda li għal bendamustine, il-profil ta' sigurtà huwa ċar u l-effikaċja hija appoġġata minn esperjenza klinika twila.

Is-CHMP ikkunsidra li l-esperjenza klinika twila, il-profil ta' sigurtà stabbilit sew b'tossicitàjiet maniġġevoli u r-risultati promettenti ppreżentati fl-istudji li ġew sottomessi jappoġġaw l-użu ta' bendamustine f'popolazzjoni li teħtieġ aktar għażliet ta' trattament. L-Applikant ipprova wkoll rapport ta' studju minn studju mhux ikkontrollat addizzjonali li twettaq fil-Ġappun, li fih, ir-risultati globali kienu konsistenti mal-esperjenza ta' qabel. Reazzjonijiet li jdumu jistgħu jiġu marbuta mal-benefiċċju tal-pazjent permezz ta' tnaqqis tal-piż tal-marda klinikament rilevanti (tnaqqis ta' aktar minn 50% ta' marda li tista' titkejjel f'78% tal-pazjenti). Is-CHMP qabel ukoll mal-problemi kif ippreżentati mill-Applikant, għalkemm ikkunsidra li s-superjorità ta' bendamustine tista' biss tiġi meqjusa, fin-nuqqas ta' dejta kkontrollata. Fir-rigward tal-istudju StiL, is-CHMP kien tal-opinjoni li għalkemm prova waħda m'għandhiex tkun il-bażi għall-bidla tal-istandard ta' kura għas-sitwazzjoni tal-bidu, id-dejta turi s-superjorità ta' bendamustine fuq regimen ta' terapija kimoterapewtika kongunt stabbilit (kull wiehied b'mod kongunt ma' rituximab) li tipprovdi b'mod ċar ġustifikazzjoni għall-użu ta' bendamustine fis-sitwazzjoni refrattarja wkoll. Is-CHMP innota l-proposta tal-Applikant biex iwettaq prova randomizzata li tqabbel bendamustine mal-aħjar għażla tal-investigatur u kien tal-opinjoni li tali studju jipprovdi informazzjoni prezzjuża dwar l-effikaċja u s-sigurtà relattiva meta mqabbla mal-għażliet ta' trattament li jintużaw bħalissa. Wara li nnota l-impenn tal-Applikant biex

iwettag dan l-istudju ta' wara l-approvazzjoni, is-CHMP ghalhekk ikkunsidra d-dejta sottomessa bhala sufficjenti ghal din l-indikazzjoni ristretta, anke jekk id-dejta sottomessa ma tissodisfax il-kriterji tal-'Linji Gwida dwar l-evalwazzjoni ta' prodotti medicinali kontra l-kanċer fil-bniedem'.

Konkluzjoni

Is-CHMP innota l-provi sottomessi li jivvalutaw l-irwol ta' bendamustine f'CLL, MM u NHL refrattarja ghal rituximab. Il-kwalita' tal-provi pprezentati tvarja, b'mod partikolari f'indikazzjonijiet li ghalihom il-prodott digha huwa maghruf li huwa effikaċi, bhal pereżempju l-majeloma multipla, fejn it-tfassil tal-istudji huwa dgħajjed meta mqabbel mal-istandards attwali. Madankollu, dan in-nuqqas ta' dejta tal-effikaċja konformi mal-ICH huwa kkompensat minn profil ta' sigurtà stabbilit sew b'tossicitajiet mistennija u maniggevoli. Barra minn hekk, il-profil ta' sigurtà ta' bendamustine pprezentat fl-SPC huwa konformi mal-esperjenza preċedenti. Ghalhekk, is-CHMP ikkunsidra li l-proporzjoni tal-beneficji-riskji huwa pozittiv għall-indikazzjonijiet applikati kollha, minkejja gradi differenti ta' ċertezza. Għal majeloma multipla, l-użu fit-tul ta' bendamustine jibbilanċja n-nuqqas ta' dejta ta' effikaċja ċara fis-subgrupp ta' popolazzjoni ta' pazjenti speċifiku. Fir-rigward tal-indikazzjoni tal-NHL refrattarja għal rituximab, in-nuqqas ta' dejta kkontrollata huwa aċċettabbli sakemm il-kliem tal-indikazzjoni jirrifletti b'mod ċar in-natura refrattarja tal-marda. Madankollu, is-CHMP kien tal-opinjoni li studju ta' konferma li jqabbel bendamustine mal-aħjar għażla tal-investigatur bl-użu ta' dejta bil-hin għall-avveniment għandu jitwettaq bhala impenn ta' wara l-approvazzjoni. Fuq il-bażi tad-dejta sottomessa u meta jiġu kkunsidrati l-impenni xierqa, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjonijiet riferuti setghu jiġu approvati.

Bhala konkluzjoni, is-CHMP adotta l-indikazzjonijiet li ġejjin:

“Trattamento tal-bidu ta' lewċemija limfocitika kronika (Stadju Binet B jew C) f'pazjenti li għalihom il-kimoterapija kongunta b'fludarabine mhijiex xierqa.

Limfomi indolenti mhux ta' Hodgkin bhala monoterapija f'pazjenti, li kellhom progress matul jew sa 6 xhur wara trattamento b'rituximab jew pjant ta' terapija li fih rituximab.

Trattamento tal-bidu għal majeloma multipla (Stadju Durie-Salmon II bi progress jew stadju III) flimkien ma' prednisone għal pazjenti ta' aktar minn 65 sena li mhumiex eligibbli għal trapijant awtologu taċ-ċelloli ewlenin u li għandhom newropatija klinika fiż-żmien tad-dijanjożi li tipprekludi l-użu ta' trattamento li fih thalidomide jew bortezomib.”

RAGUNIJIET GHAL OPINJONI POZITTIVA

Billi

- id-dejta sottomessa hija sufficjenti biex wiehed jikkonkludi fuq proporzjon tal-beneficji-riskji pozittiv għall-indikazzjonijiet riferuti, minkejja gradi differenti ta' ċertezza,

- in-nuqqas ta' dejta tal-effikaċja konformi mal-ICH huwa kkompensat minn profil ta' sigurtà stabbilit sew b'tossicitajiet mistennija u maniggevoli li huma riflessi b'mod tajjeb fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott proposta,

- l-impenn tal-Applikant biex iwettaq prova komparattiva ta' wara l-awtorizzazzjoni f'pazjenti li huma refrattarji għal trattamento b'rituximab preċedenti huwa kkunsidrat bhala sodisfaċjenti,

is-CHMP irrakkomanda l-ghoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq li għalihom is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu bhal fil-verżjonijiet finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għal Levact u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettar u l-fuljett ta' taghrif validi huma l-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp tal-Koordinazzjoni.

ANNESS IV

KUNDIZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, ghandhom jiżguraw li l-kundizzjonijiet li ġejjin huma ssodisfati mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Il-MAH ghandhom iwettqu, bħala impenn ta' wara l-awtorizzazzjoni, prova komparattiva randomizzata, b'aktar minn ċentru wiehed tal-Fażi 3 biex jinvestigaw l-effikaċja ta' bendamustine fit-trattament ta' pazjenti b'limfoma indolenti mhux ta' Hodgkin refrattarja għal rituximab.