

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
België	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Denemarken	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Finland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Frankrijk	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Duitsland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Ierland	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Italië	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Noorwegen	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Polen	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Spanje	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Levact	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Verenigd Koninkrijk	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Duitsland	Ribomustin	2.5 mg/ml	Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LEVACT EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Levact bevat bendamustine, een alkylender antitumormiddel dat werkt doordat het de functies van de DNA-matrijs en de DNA-synthese en -herstel verstoort. Bendamustine is vanaf 1971 in de Duitse Democratische Republiek klinisch toegepast als antineoplasticum. Hierdoor is er in Duitsland een aanzienlijke klinische ervaring met bendamustine opgedaan. In november 2007 werd voor de volgende drie indicaties een aanvraag voor een gedecentraliseerde procedure ingediend: eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), eerstelijnsbehandeling van gevorderd indolent non-hodgkinlymfoom (NHL) bij voor rituximab ongevoelige patiënten en gevorderd multipel myeloom (MM). Tijdens deze procedure waren alle betrokken lidstaten het eens over de CLL-indicatie; over de indicaties voor MM en NHL werd echter geen overeenstemming bereikt. Een aantal betrokken lidstaten maakte gewag van potentiële ernstige risico's voor de volksgezondheidszorg wat betreft de werkzaamheid van het geneesmiddel binnen deze indicaties, aangezien er geen non-inferioriteit of betere werkzaamheid was aangetoond ten opzichte van algemeen erkende, in internationale richtlijnen aanbevolen chemotherapeutische behandelingen. Vervolgens werd de procedure doorverwezen naar het CHMP.

Werkzaamheid van bendamustine bij multipel myeloom (MM)

De aanvrager verstrekke gegevens afkomstig van een prospectief, multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd centraal onderzoek waarin de werkzaamheid van eerstelijnschemotherapie met bendamustine en prednison (BP) werd vergeleken met behandeling met melfalan en prednison (MP) bij patiënten met nog niet eerder behandeld multipel myeloom. De primaire eindpunten waren tijd tot falen van de behandeling (TTF, time to treatment failure) en de secundaire eindpunten overlevingstijd, overlevingspercentage na 2 jaar, remissiepercentage en -duur, toxiciteit, kwaliteit van leven en kruisresistentie. Patiënten in de BP-groep hadden een langere TTF (14 vs. 9 maanden) en een hoger percentage voor complete remissie (32% vs. 11%). Volgens de CHMP-richtlijn inzake antikankerbehandeling (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) is TTF als primair eindpunt onvoldoende voor de beoordeling van de werkzaamheid. Daarom verstrekke de aanvrager een retrospectieve berekening van de progressievrije overleving (PFS) die een voordeel aantoonde voor de BP-arm (15 vs. 12 maanden), maar met een twijfelachtige statistische significantie. Alleen het totale responspercentage (ORR) en het percentage voor complete remissie waren in de BP-arm superieur. Hoewel de remissieduur in de BP-arm langer was (18 vs. 12 maanden), was de totale overleving vergelijkbaar (35 vs. 33 maanden). De prospectief geplande subgroepanalyse bij patiënten ouder dan 60 jaar liet een voordeel van BP zien ten opzichte van MP in termen van TTF (14 vs. 9 maanden) én van PFS (18 vs. 11 maanden). De aanvrager presenteerde consistente, vergelijkbare uitkomsten voor patiënten >65 jaar en verstrekke daarnaast casussen van uitgebreid eerder behandelde en anderszins therapieresistente MM-patiënten bij wie combinatiebehandeling met bendamustine als rescue therapie effectief kon zijn. Ten slotte vestigde de aanvrager de aandacht op de kenmerkende neurotoxiciteitsprofielen van onlangs goedgekeurde geneesmiddelen en benadrukte het niet-overlappende en goed vastgestelde toxiciteitsprofiel van bendamustine (geen neurotoxiciteit) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor thalidomide of bortezomib.

Het CHMP merkte de methodologische en procedurele tekortkomingen van de overgelegde onderzoeken op, evenals het feit dat het primaire eindpunt en de retrospectieve berekening van de PFS met recht kritiek uitlokken, maar was van oordeel dat de controlegroep niet was onderbehandeld. Het CHMP was het ermee eens dat er bij de BP-behandeling sprake was van gedocumenteerde werkzaamheid bij multipel myeloom, zoals bleek uit de langere mediane PFS en TTF vergeleken met die in de MP-arm. De resultaten in de subgroepen van patiënten ouder dan 60 of 65 jaar zijn consistent en in de klinische praktijk wordt bendamustine in combinatie met prednison door de Duitse Vereniging voor Oncologie (DGO) op dit moment aanbevolen voor patiënten ouder dan 80 jaar. Dit bevestigt dat het werkzaamheidsprofiel van bendamustine niet negatief wordt beïnvloed door zorgen over de veiligheid bij zwakkere patiënten. Ondersteunend bewijs voor de werkzaamheid van bendamustine kan daarnaast worden afgeleid uit het hoge percentage voor complete remissie, een

steeds belangrijker eindpunt bij multipel myeloom. Naar het oordeel van het CHMP beschrijft de voorgestelde beperkte indicatie duidelijk een tamelijk kleine patiëntenpopulatie die geen baat heeft bij de superieure, onlangs geïntroduceerde behandelingen MPT (melfalan, prednison en thalidomide) of MTV (melfalan, toptotecan en Velcade), inclusief thalidomide of bortezomib. Dit beperkt het risico van onderbehandeling van patiënten die baat zouden hebben bij deze behandelingen of bij hoogintensieve behandeling. Ook het CHMP was van oordeel dat de afgelopen decennia van klinisch gebruik de zeer geringe neurotoxiciteit van bendamustine hebben aangetoond.

Werkzaamheid van bendamustine bij voor rituximab refractair non-hodgkinlymfoom (NHL)

Ter ondersteuning van deze indicatie legde de aanvrager een centraal en een ondersteunend niet-gecontroleerd onderzoek over, samen met een protocol en voorlopige gegevens voor een ander niet-gecontroleerd onderzoek met een vergelijkbare opzet. Daarnaast maakte de aanvrager melding van het voornemen om na de vergunningverlening een vergelijkend onderzoek uit te voeren in de rituximabrefractaire setting (bendamustine vergeleken met de voorkeursbehandeling van de onderzoeker). Coprimaire eindpunten in beide onderzoeken waren het totale responspercentage en de responsduur. De werkzaamheid bij voor rituximab refractair NHL wordt ondersteund door een totale respons (ORR) van 75%, een partiële respons van 58% en een complete respons (CR) van 14% met een mediane responsduur van 40,14 weken. Subgroepanalyses van de uitkomsten voor ORR, ziektepercentage en PFS laten in zijn algemeenheid homogene resultaten zien. Daarnaast werd een vermindering van de tumorlast met meer dan 50% waargenomen bij 78% van de patiënten in het ondersteunende onderzoek, wat duidt op een waarschijnlijk klinisch voordeel voor deze populatie. De aanvrager legde een samenvatting over van de eindanalyse van een onderzoek in de eerstelijnssetting, waarin de combinatie van bendamustine en rituximab (B-R) werd vergeleken met behandeling met R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunorubicine (Adriamycine), Oncovin (vincristine) en prednison). Hieruit kon de bijdrage van bendamustine vs. CHOP worden afgeleid. In het onderzoek waren 549 patiënten opgenomen en het ORR was tussen de twee groepen vergelijkbaar (93,8% vs. 93,5%). Het CR-percentage was significant hoger in de B-R-groep (40,1 vs. 30,8%), de PFS was hoger (54,8 vs. 34,8 maanden) en de risicoratio (HR) bedroeg 0,5765. Volgens de aanvrager werd de superieure werkzaamheid bereikt met een lagere toxiciteit. De aanvrager stelde daarnaast dat er op dit moment slechts één goedgekeurde radio-immuuntherapie is voor patiënten die ongevoelig zijn voor behandeling met rituximab, en vergeleek de specifieke geschiktheidsvereisten en de complexe toedieningsvoorwaarden voor deze behandeling met het toedieningsgemak van bendamustine en het goed bekende veiligheidsprofiel. Ten slotte besprak de aanvrager de obstakels bij de uitvoering van een gerandomiseerd onderzoek dat geschikt is om de huidige aanvraag te ondersteunen, evenals de selectie van een geschikt primair eindpunt. Hij bracht hierbij de problemen ter sprake veroorzaakt door de invloed van de beperkingen van de enige, op dit moment voor rituximabongevoelige (ibrutinomab tiuxetan) patiënten beschikbare behandelmogelijkheid op de werving van patiënten en de ethische bedenkingen bij een vergelijking met de voorkeursbehandelingen van de onderzoekers. Hoewel de PFS het beste primaire eindpunt in een gerandomiseerd onderzoek zou zijn, met het ORR als secundair eindpunt, zou er voor een bevestigende benadering een onmogelijk groot aantal patiënten nodig zijn. Samenvattend kan worden gesteld dat de aanvrager erkende dat in geval van onvoldoend algeheel bewijs van werkzaamheid of een onduidelijk veiligheidsprofiel een gerandomiseerd onderzoek nodig kan zijn, maar dat voor bendamustine het veiligheidsprofiel duidelijk is en de werkzaamheid wordt ondersteund door een lange klinische ervaring.

Het CHMP was van oordeel dat de lange klinische ervaring, het algemeen erkende veiligheidsprofiel met beheersbare toxiciteiten en de veelbelovende uitkomsten die in de overgelegde onderzoeken werden gepresenteerd, een ondersteuning vormen voor de toepassing van bendamustine in een populatie waarin behoefte bestaat aan verdere behandelmogelijkheden. De aanvrager verstrekke tevens een onderzoeksverslag van een in Japan uitgevoerd aanvullend, niet-gecontroleerd onderzoek, waarin de algehele resultaten overeenkomen met eerdere ervaringen. Duurzame responsen kunnen worden gekoppeld aan een voordeel voor de patiënt door een klinisch relevante vermindering van de ziektelast (een afname van de meetbare ziekte met meer dan 50% bij 78% van de patiënten). Het CHMP erkende dat er inderdaad sprake is van de door de aanvrager gepresenteerde obstakels. Het Comité was echter van oordeel dat, gezien het ontbreken van gecontroleerde gegevens, de superioriteit van bendamustine slechts kan worden verondersteld. Wat betreft het StiL-onderzoek was het CHMP van oordeel dat,

hoewel verandering van de zorgstandaard voor de eerstelijnssetting niet moet worden gebaseerd op een enkel onderzoek, uit de gegevens de superioriteit van bendamustine tegenover een bestaande chemotherapeutische combinatiebehandeling (beide in combinatie met rituximab) blijkt, wat duidelijk een onderbouwing biedt om ook in de refractaire setting bendamustine toe te passen. Het CHMP nam kennis van het voorstel van de aanvrager om een gerandomiseerd onderzoek uit te voeren waarin bendamustine wordt vergeleken met de voorkeursbehandeling van de onderzoeker en was van oordeel dat een dergelijk onderzoek waardevolle informatie oplevert over de relatieve werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de op dit moment toegepaste behandelmogelijkheden. Rekening houdend met de toezegging van de aanvrager om dit onderzoek na de vergunningverlening uit te voeren, was het CHMP dan ook van oordeel dat, hoewel de ingediende gegevens niet voldoen aan de criteria van het richtsnoer inzake de beoordeling van antikankergeneesmiddelen bij de mens (*'Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man'*), de overgelegde gegevens voldoende zijn voor deze beperkte indicatie.

Conclusie

Het CHMP nam kennis van de overgelegde onderzoeken waarin de rol van bendamustine bij CLL, MM en voor rituximab refractair NHL werd onderzocht. De kwaliteit van de gepresenteerde onderzoeken – waarvan de opzet zwak is vergeleken met de huidige standaarden – varieert, in het bijzonder voor de indicaties waarvan al bekend is dat het geneesmiddel hiertegen werkzaam is, zoals multipel myeloom. Dit ontbreken van werkzaamheidsgegevens die voldoen aan de ICH-richtsnoeren, wordt echter gecompenseerd door een goed vastgesteld veiligheidsprofiel met te verwachten en beheersbare toxiciteiten. Daarnaast komt het in de samenvatting van de productkenmerken gepresenteerde veiligheidsprofiel van bendamustine overeen met eerdere ervaring. Daarom was het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding positief is voor alle aangevraagde indicaties, zij het met verschillende graden van zekerheid. Voor multipel myeloom weegt de lange ervaring met bendamustine op tegen het ontbreken van duidelijke werkzaamheidsgegevens in de specifieke subgroep van de patiëntenpopulatie. Ten aanzien van de indicatie van voor rituximab refractair NHL is het ontbreken van gecontroleerde gegevens aanvaardbaar, zolang de refractaire aard van de ziekte duidelijk in de verwoording van de indicatie naar voren komt. Dit neemt niet weg dat het CHMP van oordeel was dat er na de vergunningverlening verplicht een bevestigingsonderzoek moet worden uitgevoerd, waarin bendamustine wordt vergeleken met de voorkeursbehandeling van de onderzoeker met gebruikmaking van tijd-tot-gebeurtenisgegevens. Op grond van de overgelegde gegevens en met het oog op de toereikende toezeggingen, oordeelde het CHMP dat de genoemde indicaties konden worden goedgekeurd.

Uiteindelijk heeft het CHMP de volgende indicaties goedgekeurd:

“Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (Binet-stadium B of C) bij patiënten voor wie combinatiechemotherapie met fludarabine niet geschikt is.

Als monotherapie in geval van indolente non-hodgkinlymfomen bij patiënten met progressie tijdens of in de 6 maanden na behandeling met rituximab of een rituximabbevattende behandeling.

‘Frontline’-behandeling van multipel myeloom (stadium II met progressie of stadium III volgens het Durie-Salmonsysteem) in combinatie met prednison voor patiënten ouder dan 65 jaar die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie en bij wie sprake is van klinische neuropathie op het moment van diagnose, waarbij toepassing van thalidomide- of bortezomibbevattende behandeling uitgesloten is.”

REDENEN VOOR POSITIEF ADVIES

Overwegende dat,

- de overgelegde gegevens voldoende zijn om een positieve baten-risicoverhouding vast te stellen voor de genoemde indicaties, zij het met verschillende graden van zekerheid;
- het ontbreken van werkzaamheidsgegevens die voldoen aan de ICH-richtsnoeren, wordt gecompenseerd door een goed vastgesteld veiligheidsprofiel met te verwachten en beheersbare toxiciteiten die correct worden weergegeven in de voorstelde productinformatie;
- de toezegging van de aanvrager om na de vergunningverlening een vergelijkend onderzoek uit te voeren bij patiënten die ongevoelig waren voor eerdere behandeling met rituximab als toereikend wordt beschouwd;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III voor Levact en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die zijn opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNINGEN VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat de vergunninghouders voldoen aan de volgende voorwaarden:

De vergunninghouder zegt toe na de vergunningverlening een vergelijkend gerandomiseerd multicentrisch fase 3-onderzoek uit te voeren naar de werkzaamheid van bendamustine bij de behandeling van patiënten met indolent non-hodgkinlymfoom dat refractair is voor rituximab.