

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, WNIOSKODAWCA W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Belgia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Dania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Ribomustin	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Finlandia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Ribomustin	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Francja	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Niemcy	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Irlandia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Włochy	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Ribomustin	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji on	Do stosowania dożylnego

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Luksemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	P Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Norwegia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Polska	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Hiszpania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Levact	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego
Wielka Brytania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Niemcy	Ribomustin	2.5 mg/ml	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	Do stosowania dożylnego

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU LEVACT POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Levact zawiera bendamustynę, alkilujący środek przeciwnowotworowy działający poprzez zaburzenie funkcji macierzy DNA oraz syntezy i naprawy DNA. Od 1971 r. bendamustynę stosuje się w praktyce klinicznej jako lek przeciwnowotworowy w Niemieckiej Republice Demokratycznej, zatem istnieje znaczne doświadczenie kliniczne w stosowaniu bendamustyny w Niemczech. W listopadzie 2007 r. złożono wnioski o dopuszczenie do obrotu w drodze procedury zdecentralizowanej w następujących trzech wskazaniach: leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), leczenie pierwszego rzutu zaawansowanych chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL) o mniejszej złośliwości u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem i leczenie zaawansowanego szpiczaka mnogiego (ang. multiple myeloma, MM). Podczas tej procedury wszystkie zainteresowane państwa członkowskie uznały wskazanie w CLL, jednak nie osiągnięto porozumienia co do wskazań w MM i NHL. Kilka zainteresowanych państw członkowskich wskazało na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane ze skutecznością tego produktu leczniczego w proponowanych wskazaniach, twierdząc, że nie wykazano takiej samej lub większej skuteczności w porównaniu ze skutecznością dobrze ustalonych schematów chemioterapii zalecanych w międzynarodowych wytycznych. W związku z powyższym procedurę zgłoszono do CHMP.

Skuteczność bendamustyny w szpiczaku mnogim (MM)

Wnioskodawca przedstawił wyniki wielośrodkowego, prospektywnego badania głównego z randomizacją i grupą kontrolną, w którym porównano skuteczność chemioterapii bendamustyną i prednizonem (BP) stosowanych jako leki pierwszego rzutu oraz leczenia melfalanem i prednizonem (MP) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure, TTF), a drugoplanowymi punktami końcowymi były: czas przeżycia, odsetek przeżycia po 2 latach, częstość i czas trwania remisji, toksyczność, jakość życia i oporność krzyżowa. U pacjentów z grupy BP stwierdzono dłuższy TTF (14 miesięcy w porównaniu z 9 miesiącami) i wyższy odsetek całkowitej remisji (32% w porównaniu z 11%). Według wytycznych CHMP dotyczących leczenia przeciwnowotworowego (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr) TTF jako pierwszoplanowy punkt końcowy nie umożliwia oceny skuteczności. Dlatego też wnioskodawca przedstawił retrospektywne obliczenia czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), który okazał się dłuższy w grupie BP (15 miesięcy w porównaniu z 12 miesiącami), ale na granicy istotności statystycznej. Tylko ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) i odsetki całkowitej remisji były lepsze w grupie BP. Chociaż czas trwania remisji był dłuższy w grupie BP (18 miesięcy w porównaniu z 12 miesiącami), całkowity czas przeżycia był podobny (35 miesięcy w porównaniu z 33 miesiącami). W prospektywnie zaplanowanej analizie podgrup u pacjentów w wieku powyżej 60 lat uzyskano lepsze wyniki w grupie BP niż w grupie MP w odniesieniu do TTF (14 miesięcy w porównaniu z 9 miesiącami) oraz w odniesieniu do PFS (18 miesięcy w porównaniu z 11 miesiącami). Wnioskodawca przedstawił spójne, podobne wyniki dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat i przedłożył także opisy przypadków intensywnie wcześniej leczonych i tym samym opornych na leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, dla których ratunkiem mogłoby być leczenie skojarzone z bendamustyną. Ponadto wnioskodawca zwrócił uwagę na charakterystyczne profile neurotoksyczności leków niedawno dopuszczonych do obrotu i podkreślił niepokrywający się i dobrze poznany profil toksyczności bendamustyny (brak neurotoksyczności) dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia talidomidem lub bortezomibem.

CHMP zwrócił uwagę na metodologiczne i proceduralne uchybienia przedstawionych badań i stwierdził, że pierwszoplanowy punkt końcowy i retrospektywne obliczenie PFS są słusznie krytykowane, ale nie uznał, by grupa kontrolna była niedostatecznie leczona. CHMP przyznał, że wykazano skuteczność schematu BP w szpiczaku mnogim na podstawie dłuższej mediany PFS i TTF w porównaniu z grupą leczenia MP. Wyniki w podgrupach pacjentów w wieku powyżej 60 lub 65 lat są spójne, a w praktyce klinicznej bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem jest obecnie zalecana

przez Niemieckie Towarzystwo Onkologiczne u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Potwierdza to, że skuteczność bendamustyny nie jest kwestionowana w oparciu o względy bezpieczeństwa w grupie osób słabszych. O skuteczności bendamustyny może świadczyć także wysoki odsetek całkowitej remisji, który jest coraz ważniejszym punktem końcowym w szpiczaku mnogim. Zdaniem CHMP w proponowanym ograniczonym wskazaniu wyraźnie określono dość małą populację pacjentów, którzy nie mogą odnieść korzyści ze skuteczniejszych, wprowadzonych niedawno schematów MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub MTV (melfalan, topotekan i fosforan VP-16) zawierających talidomid lub bortezomid. Zmniejszy to ryzyko niedostatecznego leczenia pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z takich schematów leczenia lub z bardzo intensywnego leczenia. CHMP zgodził się, że ostatnie dziesięciolecie klinicznego stosowania świadczą o bardzo niskiej neurotoksyczności bendamustyny.

Skuteczność bendamustyny w chłoniaku nieziarniczym (NHL) opornym na leczenie rytuksymabem

Na poparcie tego wskazania wnioskodawca przedstawił badanie główne i badanie pomocnicze bez grupy kontrolnej oraz protokół i wstępne wyniki innego badania bez grupy kontrolnej o podobnym projekcie. Ponadto wnioskodawca zaproponował przeprowadzenie badania porównawczego po zatwierdzeniu leku u pacjentów z chorobą oporną na leczenie rytuksymabem (bendamustyna w porównaniu z lekiem uznanym za najlepszy wybór przez badacza). Pierwszoplanowymi punktami końcowymi w obu badaniach były: ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Skuteczność w NHL opornym na leczenie rytuksymabem jest potwierdzona przez 75% ogólnych odsetków odpowiedzi (ORR), 58% odsetek odpowiedzi częściowej i 14% odsetek odpowiedzi całkowitej (CR), przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 40,14 tygodnia. Analiza podgrup pod kątem ORR, częstości choroby i PFS wskazuje na ogólnie jednolite wyniki. Ponadto w badaniu pomocniczym u 78% pacjentów obserwowano zmniejszenie guza o ponad 50%, co sugeruje prawdopodobną korzyść kliniczną w tej populacji pacjentów. Wnioskodawca przedstawił streszczenie końcowej analizy badania dotyczącego oceny leczenia pierwszego rzutu, w którym porównano leczenie skojarzone bendamustyną i rytuksymabem (B-R) z leczeniem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna (Adriamycin), Oncovit (winkrystyna) i prednizon), co umożliwiło porównanie wpływu bendamustyny ze schematem CHOP. W tym badaniu z udziałem 549 pacjentów wykazano podobne ORR w obu grupach leczenia (93,8% w porównaniu z 93,5%). Odsetek CR był istotnie wyższy w grupie B-R (40,1% w porównaniu z 30,8%), PFS było wyższe (54,8 w porównaniu z 34,8 miesiąca), a współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wyniósł 0,5765. Zdaniem wnioskodawcy uzyskano większą skuteczność przy mniejszej toksyczności. Wnioskodawca zwrócił także uwagę na fakt, że obecnie istnieje tylko jedna zatwierdzona metoda radioimmunoterapii dla pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem, i porównał specjalne wymagania kwalifikacji i złożone warunki stosowania tego rodzaju leczenia z łatwością podania bendamustyny i jej dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa. Ponadto wnioskodawca omówił przeszkody związane z przeprowadzeniem badania z randomizacją, które byłoby odpowiednie na poparcie obecnego wniosku, oraz z wyborem odpowiedniego pierwszoplanowego punktu końcowego, zwracając uwagę na kwestie wpływu ograniczeń jedynej obecnie dostępnej opcji leczenia dla pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem (ibrytomomabem tiuksetanem) na rekrutację pacjentów i problemy etyczne porównania z lekiem uznanym przez badacza za najlepszy wybór. Chociaż PFS byłoby najlepszym pierwszoplanowym punktem końcowym w badaniu z randomizacją oraz z ORR jako drugoplanowym punktem końcowym, w celu potwierdzenia wyników konieczne byłoby włączenie do badania nazbyt dużej liczby pacjentów. Podsumowując, wnioskodawca stwierdził, że badanie z randomizacją potrzebne jest w przypadku niedostatecznej ilości danych na poparcie skuteczności lub niejasnego profilu bezpieczeństwa, a w przypadku bendamustyny profil bezpieczeństwa jest wyraźny, a skuteczność poparta długim doświadczeniem klinicznym.

CHMP uznał, że długoletnie doświadczenie kliniczne, dobrze poznany profil bezpieczeństwa z możliwymi do opanowania działaniami toksycznymi i obiecujące wyniki przedstawionych badań stanowią uzasadnienie stosowania bendamustyny w populacji pacjentów potrzebującej dodatkowych opcji leczenia. Wnioskodawca przedstawił także raport z dodatkowego badania bez grupy kontrolnej przeprowadzonego w Japonii, w którym ogólne wyniki były zgodne z wcześniejszymi doświadczeniami. Trwałe odpowiedzi mogą stanowić korzyść dla pacjenta w postaci klinicznie istotnego zmniejszenia obciążenia chorobą (ponad 50% zmniejszenie mierzalnych oznak choroby

u 78% pacjentów). CHMP uznał także przeszkody przedstawione przez wnioskodawcę, chociaż jego zdaniem z powodu braku badania z grupą kontrolną można jedynie zakładać przewagę bendamustyny. W odniesieniu do badania StiL CHMP stwierdził, że chociaż pojedyncze badanie nie powinno być podstawą do zmiany standardów leczenia w odniesieniu do leczenia pierwszego rzutu, dane wskazują na przewagę bendamustyny nad ustalonym schematem chemioterapii skojarzonej (oba rodzaje leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem), co wyraźnie stanowi przesłankę do stosowania bendamustyny także w sytuacji oporności na leczenie. CHMP zwrócił uwagę na propozycję wnioskodawcy, aby przeprowadzić badanie z randomizacją porównując bendamustynę z lekiem uznanym za najlepszy wybór przez badacza, i był zdania, że takie badanie dostarczy wartościowych informacji dotyczących względnej skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z obecnie stosowanymi metodami leczenia. Zwracając uwagę na zobowiązanie wnioskodawcy do przeprowadzenia tego badania po zatwierdzeniu leku, CHMP uznał, że przedstawiono wystarczające dane na poparcie tego ograniczonego wskazania, nawet jeśli przedłożone wyniki nie spełniają kryteriów określonych w „Wytycznych w sprawie oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych u ludzi”.

Wnioski

CHMP zwrócił uwagę na przedstawione badania dotyczące oceny roli bendamustyny w CLL, MM i opornym na rytuksymab NHL. Jakość przedstawionych badań jest różna, zwłaszcza w odniesieniu do wskazań, w których skuteczność produktu została już wykazana, takich jak szpiczak mnogi, w przypadku którego projekt badań jest słaby w porównaniu z obecnie obowiązującymi standardami. Jednakże brak zgodności danych dotyczących skuteczności z wymogami wytycznych ICH kompensuje dobrze poznany profil bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami toksycznymi. Ponadto profil bezpieczeństwa bendamustyny przedstawiony w ChPL jest zgodny z wcześniejszymi doświadczeniami. CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka we wszystkich proponowanych wskazaniach jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W przypadku szpiczaka mnogiego długotrwałe stosowanie bendamustyny przeważa nad brakiem wyraźnych danych na poparcie skuteczności w tej szczególnej podgrupie populacji pacjentów. W odniesieniu do wskazania w NHL opornym na leczenie rytuksymabem brak badań z grupą kontrolną jest dopuszczalny pod warunkiem, że sformułowanie tego wskazania będzie wyraźnie odzwierciedlać oporny charakter choroby. Pomimo to CHMP uznał, że w ramach zobowiązania po zatwierdzeniu leku należy przeprowadzić badanie potwierdzające, w którym bendamustyna zostanie porównana z lekiem uznanym za najlepszy wybór przez badacza z zastosowaniem oceny czasu do wystąpienia zdarzenia. Na podstawie przedstawionych danych i w świetle odpowiednich zobowiązań CHMP zatwierdził omawiane wskazania.

Podsumowując, CHMP przyjął następujące wskazania:

„Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium Bineta B lub C) u pacjentów, u których niewskazana jest chemioterapia skojarzona zawierająca fludarabinę.

Monoterapia u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o mniejszej złośliwości, u których stwierdza się progresję choroby w ciągu 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Podstawowe leczenie szpiczaka mnogiego (stadium wg Durie-Salmona II z progresją lub III) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego komórek macierzystych i u których w czasie rozpoznania występowały kliniczne objawy neuropatii wykluczające zastosowanie schematów leczenia zawierających talidomid lub bortezomid.”

PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

Zważywszy, że

- przedstawiono wystarczające dane, aby uznać, że profil korzyści do ryzyka w omawianych wskazaniach jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności;
- brak danych dotyczących skuteczności zgodnych z wytycznymi ICH kompensuje dobrze poznany profil bezpieczeństwa z przewidywalnymi i możliwymi do opanowania działaniami toksycznymi, które zostały w odpowiedni sposób przedstawione w zaproponowanej informacji o produkcie;
- zaakceptowano zobowiązanie wnioskodawcy do przeprowadzenia badania porównawczego po dopuszczeniu do obrotu u pacjentów opornych na wcześniej stosowane leczenie rytuksymabem;

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury grupy koordynacyjnej, zamieszczoną w Aneksie III dla preparatu Levact pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania i ulotki dla pacjenta.

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii właściwych organów krajowych, koordynowanych przez referencyjne państwo członkowskie, leży zapewnienie dopełnienia przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu następujących warunków:

W ramach zobowiązania po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny przeprowadzi wieloośrodkowe badanie porównawcze fazy 3 z randomizacją w celu zbadania skuteczności bendamustyny w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o mniejszej złośliwości opornym na leczenie rytuksymabem.