

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMAFARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEADE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR, SOLICITANTUL ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Belgia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Danemarca	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Finlanda	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Franța	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Germania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Irlanda	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Italia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Luxemburg	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Norvegia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Polonia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Spania	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Levact	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă
Marea Britanie	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Germania	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	Intravenoasă

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU LEVACT ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Levact conține bendamustină, un agent antitumoral alchilant care acționează prin deteriorarea funcțiilor matricei ADN-ului, precum și a sintezei și reparării ADN-ului. Bendamustina a fost utilizată clinic ca agent antineoplazic în Republica Democrată Germană din 1971, existând, prin urmare, experiență clinică substanțială privind bendamustina în Germania. O cerere referitoare la o procedură descentralizată a fost înaintată în noiembrie 2007 pentru următoarele trei indicații: tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice (LLC), tratamentul de primă linie al limfoamelor non-Hodgkin (LNH) indolente avansate la pacienți refractari la rituximab și mielomul multiplu (MM) avansat. În timpul acestei proceduri, toate statele membre implicate au fost de acord cu indicația LLC, însă nu s-a ajuns la niciun acord pentru indicațiile MM și LNH. Un număr de state membre în cauză au supus atenției potențiale riscuri grave pentru sănătatea publică în ceea ce privește eficacitatea produsului medicamentos în aceste indicații, având în vedere că non-inferioritatea sau eficacitatea superioară comparativ cu eficacitatea regimurilor chimioterapice consacrate, recomandate în orientările internaționale, nu a fost demonstrată. Procedura a fost deferită ulterior Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman.

Eficacitatea bendamustinei în mielomul multiplu (MM)

Solicitantul a prezentat date dintr-un studiu pivot prospectiv, multicentric, randomizat, controlat, de comparare a eficacității chimioterapiei de primă linie cu bendamustină și prednison (BP) cu cea a terapiei cu melfalan și prednison (MP) la pacienți cu mielom multiplu netratat în prealabil. Criteriul principal de evaluare a fost timpul până la eșecul terapeutic (TET), iar criteriile secundare de evaluare au fost timpul de supraviețuire, rata de supraviețuire după 2 ani, rata și durata de remisie, toxicitatea, calitatea vieții și rezistența încrucișată. Pacienții din grupul BP au demonstrat un TET mai lung (14 față de 9 luni) și un procent mai ridicat de remisie completă (32% față de 11%). Potrivit orientărilor anti-cancer ale CHMP (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Cor.), TET, utilizat drept criteriu principal de evaluare, nu permite evaluarea eficacității. Solicitantul a prezentat deci un calcul retrospectiv al supraviețuirii fără progresia bolii (SFP), care a demonstrat un avantaj pentru ramura BP (15 față de 12 luni), dar cu semnificație statistică la limită. Doar rata de răspuns total (RRT) și ratele de remisie completă au fost superioare în ramura BP. Chiar dacă durata de remisie a fost mai lungă în ramura BP (18 față de 12 luni), supraviețuirea totală a fost similară (35 față de 33 de luni). Analiza subgrupurilor planificată prospectiv la pacienții peste 60 de ani a prezentat un avantaj al BP față de MP în ceea ce privește TET (14 față de 9 luni), precum și în materie de SFP (18 față de 11 luni). Solicitantul a prezentat rezultate similare omogene pentru pacienții cu vârsta > 65 de ani și a furnizat, de asemenea, rapoarte de caz ale pacienților cu MM tratați în prealabil substanțial și de altfel refractari care au putut fi salvați cu bendamustină în terapie combinată. În sfârșit, solicitantul a menționat profilurile de neurotoxicitate caracteristice ale medicamentelor autorizate recent și a evidențiat profilul de toxicitate recunoscut și fără suprapuneri al bendamustinei (lipsa neurotoxicității) în cazul pacienților neeligibili pentru talidomidă sau bortezomib.

CHMP a remarcat deficiențele metodologice și procedurale ale studiilor prezentate și criticile atrase pe bună dreptate de criteriul principal de evaluare și calculul retrospectiv al SFP, dar nu a considerat că grupul de control este tratat insuficient. CHMP a fost de acord că regimul BP a înregistrat o eficacitate documentată în mielomul multiplu, demonstrată de SFP și TET medii mai lungi comparativ cu ramura MP. Rezultatele din subgrupurile de pacienți cu vârste peste 60 sau 65 de ani sunt omogene, iar în practica clinică bendamustina în asociere cu prednison este recomandată în prezent la pacienți cu vârste peste 80 de ani de către Societatea germană de oncologie. Aceasta confirmă faptul că eficacitatea bendamustinei nu este anulată de motivele de îngrijorare legate de siguranță în cazul pacienților mai fragili. Dovezi în sprijinul eficacității bendamustinei se pot obține, de asemenea, pe baza ratei ridicate de remisie completă, un criteriu de evaluare din ce în ce mai important în mielomul multiplu. În opinia CHMP, indicația limitată propusă descrie în mod clar o populație de pacienți destul de restrânsă care nu poate beneficia de regimurile superioare recent introduse, MPT (melfalan, prednison și talidomidă) sau MTV (melfalan, topotecan și VP-16 fosfat), incluzând talidomida sau

bortezomibul. Acest lucru va limita riscul tratării insuficiente a pacienților care ar beneficia de pe urma acestor tratamente sau a unui tratament cu intensitate ridicată. CHMP a fost de acord că deceniile anterioare de utilizare clinică au demonstrat neurotoxicitatea foarte scăzută a bendamustinei.

Eficacitatea bendamustinei în limfomul non-Hodgkin (LNH) refractar la rituximab

Solicitantul a prezentat un studiu pivot și un studiu de susținere necontrolat în sprijinul acestei indicații, alături de un protocol și de date preliminare pentru un alt studiu necontrolat cu structură similară. De asemenea, solicitantul a propus efectuarea unui studiu post-aprobare comparativ în contextul refractar la rituximab (bendamustină comparată cu preferința optimă a investigatorului). Criteriile co-principale de evaluare din ambele studii au fost rata de răspuns total și durata răspunsului. Eficacitatea în cazul LNH refractar la rituximab este confirmată de rate de răspuns total (RRT) de 75%, răspuns parțial de 58% și răspuns complet (RC) de 14%, cu o durată medie a răspunsului de 40,14 săptămâni. Analizele subgrupurilor privind RRT, rata de îmbolnăvire și SFP demonstrează rezultate globale omogene. În plus, o reducere a sarcinii tumorale de peste 50% a fost observată la 78% din pacienții studiului de susținere, sugerând un beneficiu clinic probabil pentru această populație. Solicitantul a prezentat un rezumat al analizei finale a unui studiu într-un context de primă linie, care a comparat bendamustina în asociere cu rituximab (B-R) și tratamentul cu R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, hidroxidaunorubicină (adriamicină), oncovin (vincristină) și prednison), permițând determinarea contribuției bendamustinei comparativ cu CHOP. Studiul a inclus 549 de pacienți, iar RRT a fost similară între cele două grupuri (93,8% față de 93,5%). Rata RC a fost semnificativ mai ridicată pentru grupul B-R (40,1 față de 30,8%), SFP a fost mai mare (54,8 față de 34,8 de luni), iar raportul de risc (RR) a fost de 0,5765. Potrivit solicitantului, eficacitatea superioară a fost obținută cu o toxicitate mai redusă. Solicitantul a menționat, de asemenea, că în prezent există doar o singură radioimunoterapie aprobată pentru pacienții refractari la tratamentul cu rituximab, comparând cerințele specifice de eligibilitate și condițiile de administrare complexe pentru această terapie cu ușurința administrării bendamustinei și profilul său binecunoscut de siguranță. În final, solicitantul a discutat obstacolele asociate cu realizarea unui studiu randomizat adecvat în sprijinul cererii actuale, precum și selecția unui criteriu principal de evaluare corespunzător, ridicând problemele legate de impactul limitărilor singurei opțiuni de tratament disponibile în prezent pentru pacienții refractari la terapia cu rituximab (britumomab tiuxetan) asupra recrutării pacienților și preocupărilor etice ale unei comparații cu preferința optimă a investigatorului. Deși SFP ar fi cel mai bun criteriu principal de evaluare într-un studiu randomizat, cu RRT drept criteriu secundar de evaluare, aceasta ar necesita un număr imposibil de mare de pacienți pentru o abordare confirmativă. În concluzie, solicitantul a recunoscut că un studiu randomizat poate fi necesar în cazul dovezilor generale insuficiente ale eficacității sau în cazul profilului de siguranță neclar, dar că, în cazul bendamustinei, profilul de siguranță este clar, iar eficacitatea este confirmată de o îndelungată experiență clinică.

CHMP a considerat că experiența clinică îndelungată, profilul de siguranță recunoscut cu toxicități controlabile și rezultatele promițătoare descrise în studiile prezentate confirmă utilizarea bendamustinei la o populație care necesită alte opțiuni de tratament. Solicitantul a prezentat, de asemenea, un raport de studiu dintr-un studiu necontrolat suplimentar realizat în Japonia, în care rezultatele globale au fost în concordanță cu experiența anterioară. Răspunsuri durabile pot fi corelate cu beneficiul pentru pacient prin reducerea clinic relevantă a sarcinii bolii (scădere mai mare de 50% a bolii măsurabile la 78% din pacienți). CHMP a fost, de asemenea, de acord cu obstacolele prezentate de solicitant, deși a considerat că superioritatea bendamustinei poate fi doar presupusă în absența datelor controlate. În ceea ce privește studiul StiL, CHMP a fost de părere că, deși un singur studiu nu ar trebui să constituie baza de modificare a tratamentului standard pentru contextul de primă linie, datele demonstrează superioritatea bendamustinei față de un regim chimioterapic combinat consacrat (fiecare în asociere cu rituximab), ceea ce oferă în mod clar o justificare pentru utilizarea bendamustinei și în contextul refractar. CHMP a luat notă de propunerea solicitantului de a desfășura un studiu randomizat de comparare a bendamustinei cu preferința optimă a investigatorului și a fost de părere că un astfel de studiu va furniza informații prețioase despre eficacitatea și siguranța relative în comparație cu opțiunile de tratament utilizate în prezent. Luând notă de angajamentul solicitantului de a desfășura acest studiu post-aprobare, CHMP a considerat, prin urmare, că datele prezentate sunt

suficiente pentru această indicație limitată, chiar dacă datele prezentate nu întrunesc criteriile din „Orientările privind evaluarea produselor medicamentoase antineoplazice la om”.

Concluzie

CHMP a luat notă de studiile prezentate care au evaluat rolul bendamustinei în LLC, MM și LNH refractar la rituximab. Calitatea studiilor prezentate este variabilă, în special în indicațiile pentru care se știe deja că produsul este eficace, cum ar fi mielomul multiplu, în care structura studiilor este deficitară în comparație cu standardele actuale. Totuși, această lipsă a datelor de eficacitate conforme cu ICH este compensată de un profil de siguranță consacrat cu toxicități previzibile și controlabile. În plus, profilul de siguranță al bendamustinei prezentat în RCP este în concordanță cu experiența anterioară. Prin urmare, CHMP a considerat că raportul risc/beneficiu este pozitiv pentru toate indicațiile solicitate, deși cu diferite grade de certitudine. Pentru mielomul multiplu, utilizarea de lungă durată a bendamustinei surclasează lipsa datelor clare privind eficacitatea la subgrupul specific al populației de pacienți. În ceea ce privește indicația LNH refractar la rituximab, lipsa datelor controlate este acceptabilă atât timp cât formularea indicației reflectă în mod clar natura refractară a bolii. Cu toate acestea, CHMP a fost de părere că un studiu confirmativ de comparare a bendamustinei cu preferința optimă a investigatorului utilizând date privind timpul până la eveniment trebuie realizat în cadrul unui angajament post-aprobare. Pe baza datelor prezentate și având în vedere angajamentele suficiente, CHMP a considerat că indicațiile sesizate pot fi aprobate.

În concluzie, CHMP a adoptat următoarele indicații:

„Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice (stadiul Binet B sau C) la pacienții pentru care chimioterapia combinată cu fludarabină nu este indicată.

Limfoame non-Hodgkin indolente, în monoterapie, la pacienții a căror boală a progresat în timpul sau în decurs de 6 luni în urma tratamentului cu rituximab sau cu un regim terapeutic care conține rituximab.

Tratamentul de primă linie al mielomului multiplu (stadiul Durie-Salmon II cu progresie sau stadiul III) în asociere cu prednison pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani care nu sunt eligibili pentru transplantul de celule stem autologe și care prezintă neuropatie clinică în momentul diagnosticului ce exclude utilizarea tratamentului pe bază de talidomidă sau bortezomib.”

MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

Întrucât

- datele prezentate sunt suficiente pentru a ajunge la o concluzie privind raportul risc/beneficiu pozitiv pentru indicațiile sesizate, deși cu grade diferite de certitudine,
- lipsa datelor de eficacitate conforme cu ICH este compensată de un profil de siguranță consacrat cu toxicități previzibile și controlabile care sunt reflectate în mod corect în informațiile despre produs propuse,
- angajamentul solicitantului de a desfășura un studiu comparativ post-autorizare la pacienții refractari la tratamentul prealabil cu rituximab este considerat satisfăcător,

CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare menționate în Anexa III pentru Levact și denumirile asociate (a se vedea Anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile sunt versiunile definitive obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare.

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se vor asigura că următoarele condiții sunt îndeplinite de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

DAPP va desfășura, în cadrul unui angajament post-autorizare, un studiu comparativ, randomizat, multicentric, de fază 3, pentru investigarea eficacității bendamustinei în tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin indolent refractar la rituximab.