

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČI V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Belgicko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Dánsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Ribomustin	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Fínsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Ribomustin	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Francúzsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Nemecko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Írsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Taliansko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Ribomustin	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Luxembursko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Nórsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Poľsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Španielsko	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Levact	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Spojené kráľovstvo	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Nemecko	Ribomustin	2.5 mg/ml	Prášok na infúzny koncentrát	Intravenózne použitie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU LEVACT A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Levact obsahuje bendamustín, alkylačné protinádorové činidlo, ktoré účinkuje tak, že naruša funkcie matrixu DNA a syntézu a opravu DNA. Bendamustín sa v klinickej praxi používal ako antineoplastický liek v Nemeckej demokratickej republike od roku 1971, a s bendamustínom majú preto v Nemecku bohaté klinické skúsenosti. V novembri 2007 bola predložená žiadosť o decentralizovaný postup pre nasledujúce tri indikácie: liečba prvej línie chronickej lymfocytickej leukémie (CLL), liečba prvej línie pokročilých indolentných non-Hodgkinových lymfómov (NHL) v prípade pacientov refraktérnych voči rituximabu, a pokročilý mnohonásobný myelóm (MM). Počas tohto postupu sa všetky zainteresované členské štáty zhodli na indikácii CLL, ale v prípade indikácií MM a NHL sa nedosiahla zhoda. Niekoľko zainteresovaných členských štátov vyjadrilo obavy v súvislosti s potenciálnym závažným rizikom pre verejné zdravie vzhľadom na účinnosť lieku v týchto indikáciách, a usudzujú, že sa nedokázala rovnaká alebo lepšia účinnosť v porovnaní s účinnosťou osvedčených chemoterapeutických režimov odporúčaných v medzinárodnom usmernení. Postup bol následne predložený výboru CHMP.

Účinnosť bendamustínu v prípade mnohopočetného myelómu (MM)

Žiadateľ predložil údaje z jednej perspektívnej multicentrickej randomizovanej kontrolovanej kľúčovej štúdie porovnávajúcej účinnosť chemoterapie prvej línie s použitím bendamustínu a prednisonu (BP) s liečbou pomocou melfalánom a prednisonom (MP) v prípade pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí predtým neboli liečení. Primárnym parametrom bol čas do zlyhania liečby (TTF) a k sekundárnym parametrom patrili čas prežitia, miera prežitia po 2 rokoch, miera a trvanie remisie, toxicita, kvalita života a skrížená rezistencia. Pri pacientoch v skupine BP sa preukázal dlhší čas do zlyhania liečby (14 oproti 9 mesiacom) a vyššie percento úplnej remisie (32 % oproti 11 %). Podľa usmernenia výboru CHMP pre protirakovinovú liečbu (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.) TTF ako primárny parameter neumožňuje stanovenie účinnosti. Žiadateľ preto predložil retrospektívny výpočet prežitia bez progresie (PFS), v ktorom sa preukázala výhoda pre skupinu BP (15 oproti 12 mesiacom), ale mal hraničnú štatistickú významnosť. V skupine BP bola lepšia len miera celkovej odpovede (ORR) a miera úplnej remisie. Dokonca, aj keď bolo trvanie remisie dlhšie v skupine BP (18 oproti 12 mesiacom), celkové prežitie bolo podobné (35 oproti 33 mesiacom). V perspektívne plánovanej analýze podskupín v prípade pacientov starších ako 60 rokov sa preukázala výhoda BP oproti MP, pokiaľ ide o TTF (14 oproti 9 mesiacom) a tiež PFS (18 oproti 11 mesiacom). Žiadateľ predložil zhodné podobné výsledky pre pacientov > 65 rokov a predložil aj hlásenia o prípadoch intenzívne liečených pacientov s MM, ktorí boli inak refraktérni a ktorým by mohla pomôcť kombinovaná liečba s bendamustínom. Žiadateľ napokon komentoval charakteristické profily neurotoxicity nedávno schválených liekov a zdôraznil neprekrývajúci sa a overený profil toxicity bendamustínu (bez neurotoxicity) pre pacientov nespôsobilých pre talidomid alebo bortezomib.

Výbor CHMP si povšimol metodologické a procedurálne nedostatky predložených štúdií a to, že primárny parameter a retrospektívny výpočet PFS priamo vyvolávajú kritiku, ale kontrolnú skupinu nepovažoval za liečenú menej intenzívne. Výbor CHMP súhlasil s tým, že režim skupiny BP dokumentuje účinnosť v prípade mnohopočetného myelómu, ako to vyplýva z dlhšieho priemerného PFS a TTF v porovnaní so skupinou MP. Výsledky v podskupinách pacientov starších ako 60 alebo 65 rokov sú zhodné a Nemecká onkologická spoločnosť v súčasnosti pacientom starším ako 80 rokov odporúča v klinickej praxi bendamustín v kombinácii s prednisonom. To potvrdzuje, že účinnosť bendamustínu nie je negovaná výhodami oslabených pacientov týkajúcimi sa bezpečnosti. Podporný dôkaz o účinnosti bendamustínu sa môže tiež odvodiť z vysokej miery úplnej remisie, čo je stále dôležitejší parameter v prípade mnohopočetného myelómu. Navrhnutá obmedzená indikácia podľa názoru výboru CHMP jasne opisuje celkom malú skupinu pacientov, ktorí nemôžu mať prospech z účinných, nedávno zavedených režimov MPT (melfalán, prednison a talidomid) alebo MTV (melfalán, topotekán a VP-16 fosfát) vrátane talidomidu alebo bortezomibu. Tým sa obmedzí riziko menej intenzívnej liečby pacientov, pre ktorých bola prínosom takáto liečba alebo veľmi intenzívna

liečba. Výbor CHMP súhlasil s tým, že v posledných desaťročiach klinického používania lieku sa preukázala veľmi nízka neurotoxicita bendamustínu.

Účinnosť bendamustínu v prípade non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) refraktérneho voči rituximabu

Na podporu tejto indikácie žiadateľ predložil jednu kľúčovú a jednu podpornú nekontrolovanú štúdiu spolu s protokolom a predbežnými údajmi o ďalšej nekontrolovanej štúdii s podobným rozvrhom. Žiadateľ tiež navrhol uskutočniť po povolení lieku porovnávaciu štúdiu v podmienkach refraktérnosti voči rituximabu (bendamustín v porovnaní s najlepšou liečbou podľa výskumníka). K primárnym parametrom v týchto štúdiách tiež patrila miera celkovej odpovede a trvanie odpovede. Účinnosť v prípade NHL refraktérneho voči rituximabu je podporená 75 % mierou celkovej odpovede (ORR), 58 % čiastočnou odpoveďou a 14 % úplnou odpoveďou (CR) s priemerným trvaním odpovede 40,14 týždňov. Analýzy miery celkovej odpovede podskupín, miera ochorenia a výsledky PFS dokazujú celkové homogénne výsledky. V prípade 78 % pacientov zapojených do podpornej štúdie sa tiež pozorovalo zníženie tumorovej záťaže o viac ako 50 %, z čoho vyplýva pravdepodobný klinický prínos pre túto skupinu pacientov. Žiadateľ predložil súhrn konečnej analýzy štúdie v podmienkach liečby prvej línie porovnávajúcej bendamustín v kombinácii s rituximabom (B-R) a R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, hydroxydaunorubicín (Adriamycin), Oncovin (vinkristín) a prednison), čo umožňuje vyvodenie záveru, že bendamustín je v porovnaní s CHOP prínosom. Štúdie sa zúčastnilo 549 pacientov a miera celkovej odpovede bola v prípade týchto dvoch skupín podobná (93,8 % oproti 93,5 %). Miera úplnej odpovede bola významne vyššia v skupine B-R (40,1 oproti 30,8 %), PFS bolo dlhšie (54,8 oproti 34,8 mesiacom) a miera rizika (HR) bola 0,5765. Podľa žiadateľa sa lepšia účinnosť dosiahla pri nižšej toxicite. Žiadateľ tiež poznamenal, že v súčasnosti je len jedna povolená rádioimunoterapia pre pacientov refraktérnych voči rituximabu, porovnávajúc špecifické požiadavky spôsobnosti a zložité podmienky podávania lieku pri tejto liečbe na uľahčenie podávania bendamustínu a jeho dobre známeho profilu bezpečnosti. Žiadateľ napokon diskutoval o problémoch spojených s uskutočnením randomizovanej štúdie vhodnej na podporu súčasnej žiadosti, a tiež o voľbe vhodného primárneho parametra, v dôsledku čoho vznikli otázky o vplyve obmedzení jedinej liečby, ktorá je v súčasnosti dostupná pre pacientov refraktérnych voči rituximabu (britumomab tiuxetán), na prijímanie pacientov a etické výhrady týkajúce sa porovnania s najlepšou liečbou podľa výskumníka. Hoci PFS by v randomizovanej štúdii bol najlepší primárny parameter a miera celkovej odpovede sekundárny parameter, vyžadovalo by to neúmerne veľký počet pacientov pre porovnávací prístup. Žiadateľ v závere uznal, že randomizovaná štúdia možno bude v prípade nedostatočného celkového dôkazu účinnosti alebo nejasného profilu bezpečnosti potrebná, ale že pre bendamustín je profil bezpečnosti jasný a účinnosť je podporená dlhoročnými klinickými skúsenosťami.

Výbor CHMP usúdil, že dlhoročné klinické skúsenosti, osvedčený profil bezpečnosti s kontrolovateľnými toxicitami a sľubné výsledky prezentované v predložených štúdiách podporujú použitie bendamustínu v prípade pacientov, ktorí potrebujú ďalšie možnosti liečby. Žiadateľ tiež predložil správu z ďalšej nekontrolovanej štúdie uskutočnenej v Japonsku, v ktorej sa celkové výsledky zhodovali so skoršími skúsenosťami. Trvalé odpovede môžu byť spojené s prínosom pre pacienta na základe klinicky významného zníženia záťaže ochorenia (viac ako 50 % zníženie merateľného ochorenia v prípade 78 % pacientov). Výbor CHMP súhlasil tiež s problémami, ktoré uviedol žiadateľ, hoci usúdil, že lepšia účinnosť bendamustínu sa môže len predpokladať, keďže nie sú dostupné kontrolné údaje. Pokiaľ ide o štúdiu StiL, výbor CHMP bol toho názoru, že hoci podkladom pre zmenu štandardnej starostlivosti v podmienkach liečby prvej línie by nemala byť jediná štúdia, z údajov vyplýva lepšia účinnosť bendamustínu v porovnaní so stanoveným kombinovaným chemoterapeutickým režimom (každý v kombinácii s rituximabom), čo jasne poskytuje odôvodnenie použitia bendamustínu aj v podmienkach refraktérnosti. Výbor CHMP zaznamenal návrh žiadateľa uskutočniť randomizovanú štúdiu porovnávajúcu bendamustín s najlepšou liečbou podľa výskumníka a bol toho názoru, že takáto štúdia poskytne cenné informácie o relatívnej účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s možnosťami liečby, ktoré sa používajú v súčasnosti. Výbor CHMP zaznamenal odhodlanie žiadateľa uskutočniť túto štúdiu po schválení lieku, a preto považoval predložené údaje pre túto obmedzenú indikáciu za dostatočné, dokonca napriek tomu, že predložené údaje nezodpovedajú kritériám usmernenia pre hodnotenie protirakovinových liekov v prípade človeka.

Záver

Výbor CHMP zaznamenal predložené štúdie hodnotiace úlohu bendamustínu v prípade liečby CLL, MM a NHL refraktérneho voči rituximabu. Kvalita predložených štúdií je rôzna, najmä v indikáciách, v ktorých je už známe, že produkt je účinný, ako je napríklad mnohopočetný myelóm, kde je rozvrh štúdií slabý v porovnaní so súčasnými normami. Neprítomnosť údajov o účinnosti zodpovedajúcich požiadavkám ICH je však vykompenzovaná dobre známym profilom bezpečnosti s predvídateľnými a kontrolovateľnými toxicitami. Profil bezpečnosti bendamustínu uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku je tiež v súlade s predchádzajúcimi skúsenosťami. Výbor CHMP preto usúdil, že pomer prínosu a rizika je pozitívny pre všetky použité indikácie, aj keď s rôznym stupňom istoty. V prípade mnohopočetného myelómu dlhodobé používanie bendamustínu prevyšuje neprítomnosť jasných údajov o účinnosti v konkrétnej podskupine pacientov. Pokiaľ ide o indikáciu NHL refraktérneho voči rituximabu, neprítomnosť kontrolovaných údajov je prijateľná, ak znenie indikácie jasne odzrkadľuje refraktérny charakter ochorenia. Výbor CHMP bol však toho názoru, že potvrdzujúca štúdia porovnávajúca bendamustín s najlepšou liečbou podľa výskumníka využívajúca údaje o čase do udalosti by sa mala uskutočniť až po povolení lieku. Výbor CHMP vzhľadom na predložené údaje a adekvátne záväzky považoval uvedené indikácie za povoleniteľné.

Výbor CHMP v závere prijal tieto indikácie:

„Liečba prvej línie chronickej lymfocytickej leukémie (štádium B alebo C podľa Bineta) v prípade pacientov, pre ktorých fludarabínová kombinovaná chemoterapia nie je vhodná.

Monoterapia v prípade indolentných non-Hodgkinových lymfómov pre pacientov, ktorým sa ochorenie zhoršilo počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab.

Liečba prvej línie mnohopočetného myelómu (štádium II podľa Durieho-Salmona s progresiou, alebo štádium III) v kombinácii s prednisonom v prípade pacientov starších ako 65 rokov, ktorí nie sú spôsobilí pre autológnu transplantáciu kmeňových buniek a ktorí majú klinickú neuropatiu v čase stanovenia diagnózy, čo vylučuje použitie liečby obsahujúcej talidomid alebo bortezomib.”

ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

Keďže

- predložené údaje sú dostatočné na vyvodenie záveru o pozitívnom pomere prínosu a rizika pre uvedené indikácie, aj keď s rôznym stupňom istoty,
- neprítomnosť údajov o účinnosti zodpovedajúcich požiadavkám ICH je vykompenzovaná dobre známym profilom bezpečnosti s predvídateľnými a kontrolovateľnými toxicitami, čo sa náležite odzrkadľuje v navrhnutých informáciách o produkte,
- záväzok žiadateľa uskutočniť po schválení lieku komparatívnu štúdiu v prípade pacientov, ktorí boli refraktérni voči predchádzajúcej liečbe rituximabom, sa považuje za uspokojivý,

výbor CHMP odporučil vydať povolenia na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny uvedené v prílohe III pre liek Levact a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Schválený súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie balenia a písomná informácia pre používateľov sú výslednou verziou dosiahnutou počas postupu koordinačnej skupiny.

PRÍLOHA IV

PODMIENKY UDELENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh splnili tieto podmienky:

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uskutoční po povolení lieku komparatívnu randomizovanú multicentrickú štúdiu fázy 3 na preskúmanie účinnosti bendamustínu pri liečbe pacientov s indolentným non-Hodgkinovým lymfómom refraktérnym voči rituximabu.