

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DOS REQUERENTES NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
França	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Levact	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Alemanha	Ribomustin	2.5 mg/ml	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO LEVACT E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

O Levact contém bendamustina, um agente alquilante antitumoral que actua prejudicando as funções matriciais do ADN e a síntese e reparação do ADN. A bendamustina foi utilizada clinicamente como agente antineoplásico na República Democrática Alemã a partir de 1971, existindo, por conseguinte, uma experiência clínica substancial com a bendamustina na Alemanha. Em Novembro de 2007, foi submetido um pedido de procedimento descentralizado para as seguintes três indicações: tratamento de primeira linha de leucemia linfocítica crónica (LLC), tratamento de primeira linha de linfomas não-Hodgkin (LNH) indolentes avançados em doentes refractários ao rituximab e mieloma múltiplo avançado (MM). Durante o procedimento, todos os Estados-Membros envolvidos concordaram com a indicação LLC. No entanto, não se chegou a acordo quanto às indicações MM e LNH. Vários Estados-Membros envolvidos levantaram preocupações relacionadas com um potencial risco grave para a saúde pública no que respeita à eficácia do medicamento nestas indicações, tendo considerado que não tinha sido demonstrada a não inferioridade ou a eficácia superior, em comparação com a de regimes quimioterapêuticos bem estabelecidos, recomendados pela norma orientadora internacional. O procedimento foi subsequentemente remetido para o CHMP.

Eficácia da bendamustina no mieloma múltiplo (MM)

O Requerente forneceu dados de um ensaio referencial prospectivo, multicêntrico, aleatorizado e controlado, que comparou a eficácia de uma quimioterapia de primeira linha com bendamustina e prednisona (BP), com uma terapia com melfalano e prednisona (MP), em doentes com mieloma múltiplo sem experiência prévia de tratamento. Os parâmetros de avaliação final primários foram o tempo até ao fracasso do tratamento (TFT) e os parâmetros de avaliação final secundários foram o tempo de sobrevivência, a taxa de sobrevivência após 2 anos, a taxa e a duração da remissão, a toxicidade, a qualidade de vida e a resistência cruzada. Os doentes do grupo BP apresentaram um TFT mais prolongado (14 vs. 9 meses) e uma percentagem superior de remissões completas (32 % vs. 11 %). De acordo com a norma orientadora do CHMP sobre medicamentos anti-cancerosos (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.), o TFT como parâmetro de avaliação final primário não permite a avaliação da eficácia. Por conseguinte, o Requerente forneceu um cálculo retrospectivo da sobrevivência sem progressão (SSP) que demonstrou uma vantagem no braço BP (15 vs. 12 meses), apesar de a significância estatística ser apenas ligeira. Apenas a taxa de resposta global (TRG) e as taxas de remissão completa eram superiores no braço BP. Apesar de a duração da remissão ter sido mais prolongada no braço BP (18 vs. 12 meses), a sobrevivência geral foi semelhante (35 vs. 33 meses). A análise de subgrupos planeada prospectivamente, de doentes com idade superior a 60 anos, demonstrou uma vantagem da terapêutica BP em relação à MP em termos do TFT (14 vs. 9 meses) e também em termos da SSP (18 vs. 11 meses). O Requerente apresentou resultados semelhantes e consistentes em relação a doentes >65 anos, tendo igualmente fornecido relatórios de casos de doentes com MM sujeitos a tratamentos anteriores intensivos e de outra forma refractários que puderam ser salvos com uma terapêutica de associação com bendamustina. Por fim, o Requerente referiu os perfis de neurotoxicidade característicos de medicamentos recentemente autorizados, tendo enfatizado que o perfil de toxicidade da bendamustina não se sobrepõe a estes e se encontra bem estabelecido (sem neurotoxicidade) em relação a doentes não elegíveis para tratamento com talidomida ou bortezomib.

O CHMP notou as deficiências metodológicas e processuais dos ensaios submetidos, salientando que o parâmetro de avaliação final primário e o cálculo retrospectivo da SSP são uma fonte legítima de crítica, mas não considerou que o grupo de controlo tivesse recebido um tratamento insuficiente. O CHMP concordou que o regime BP apresentava uma eficácia documentada no mieloma múltiplo, sendo demonstrada por valores medianos de SSP e TFT mais prolongados, em comparação com o braço MP. Os resultados dos subgrupos de doentes com idade superior a 60 ou 65 anos são consistentes e, na prática clínica, a bendamustina em associação com prednisona é actualmente recomendada em doentes com idade superior a 80 anos pela Sociedade Alemã de Oncologia. Este facto confirma que a eficácia da bendamustina não é negada por preocupações de segurança em relação a doentes mais frágeis. Podem ainda ser derivadas evidências que apoiam a eficácia da

bendamustina a partir da taxa elevada de remissão completa, um parâmetro de avaliação final no mieloma múltiplo que tem vindo a ganhar importância. Na opinião do CHMP, a indicação restrita proposta descreve claramente uma população de doentes bastante reduzida que não pode beneficiar dos regimes superiores MPT (melfalano, prednisona e talidomida) ou MTV (melfalano, topotecano e VP-16 fosfato), incluindo talidomida ou bortezomib, recentemente introduzidos. Isto irá limitar o risco de insuficiência no tratamento de doentes que beneficiariam com estes tratamentos ou tratamentos muito intensivos. O CHMP concordou que as décadas anteriores de utilização clínica demonstraram a neurotoxicidade muito reduzida da bendamustina.

Eficácia da bendamustina no linfoma não-Hodgkin refractário ao rituximab (LNH)

Para apoiar esta indicação, o Requerente apresentou um ensaio referencial e um ensaio de suporte não controlado, em conjunto com um protocolo e dados preliminares de um segundo ensaio não controlado com um desenho semelhante. Além disso, o Requerente propôs a realização de um ensaio comparativo pós-aprovação no cenário refractário ao rituximab (bendamustina em comparação com a melhor escolha do investigador). Os parâmetros de avaliação co-primários dos dois ensaios foram a taxa de resposta global e a duração da resposta. A eficácia do medicamento no LNH refractário ao rituximab é suportada por taxas de resposta global (TRG) de 75 %, resposta parcial de 58 % e resposta completa (RC) de 14 %, com uma duração mediana da resposta de 40,14 semanas. As análises de subgrupos quanto à TRG, taxa da doença e resultados de SSP demonstram resultados globalmente homogêneos. Adicionalmente, observou-se uma redução superior a 50 % do impacto do tumor em 78 % dos doentes do estudo de suporte, o que sugere um provável benefício clínico para esta população. O Requerente apresentou um resumo da análise final de um ensaio num cenário de primeira linha que comparou a bendamustina em associação com rituximab (B-R), com o tratamento R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (Adriamicina), Oncovin (vincristina) e prednisona), que permite deduzir a contribuição da bendamustina vs. CHOP. O ensaio incluiu 549 doentes, tendo a TRG sido semelhante entre os dois grupos (93,8 % vs. 93,5 %). A taxa de RC foi significativamente superior no grupo B-R (40,1 vs. 30,8 %), a SSP foi superior (54,8 vs. 34,8 meses) e o Índice de Casualidade (IC) foi de 0,5765. De acordo com o Requerente, foi obtida uma eficácia superior associada a uma toxicidade mais baixa. O Requerente notou igualmente que, actualmente, existe apenas uma radioimunoterapia aprovada para doentes refractários à terapêutica com rituximab, tendo comparado os requisitos de elegibilidade específicos e as complexas condições de administração deste tratamento com a facilidade de administração de bendamustina e o seu perfil de segurança bem conhecido. Por fim, o Requerente discutiu os obstáculos associados à execução de um estudo aleatorizado adequado para apoiar o pedido actual, bem como para a selecção de um parâmetro de avaliação final primário adequado, tendo levantado as questões do impacto das limitações da única opção de tratamento actual para doentes refractários à terapêutica com rituximab (britumomab tiuxetano) para o recrutamento de doentes, bem como as preocupações éticas relacionadas com a comparação com o melhor tratamento seleccionado pelo investigador. Apesar da SSP ser o melhor parâmetro de avaliação final primário num estudo aleatorizado, sendo a TRG um parâmetro de avaliação secundário, uma abordagem confirmatória exige um número de doentes proibitivo. Em conclusão, o Requerente reconheceu que poderia ser necessária a realização de um estudo aleatorizado, no caso de a evidência global de eficácia se revelar insuficiente ou de o perfil global de segurança ser pouco claro. Porém, no caso da bendamustina, reconheceu que o perfil de segurança é claro e a eficácia é apoiada pela longa experiência clínica.

O CHMP considerou que a longa experiência clínica, o perfil de segurança bem estabelecido, as toxicidades possíveis de gerir, bem como os resultados promissores apresentados nos ensaios submetidos suportam a utilização da bendamustina numa população que necessita de mais opções de tratamento. O Requerente forneceu igualmente um relatório de um estudo não controlado adicional conduzido no Japão, em que os resultados globais são consistentes com a experiência anterior. As respostas duradouras podem estar ligadas ao benefício para os doentes relacionado com a redução clínica relevante do impacto da doença (redução superior a 50 % da doença mensurável em 78 % dos doentes). O CHMP concordou também com os obstáculos apresentados pelo Requerente, apesar de considerar que, na ausência de dados controlados, a superioridade da bendamustina apenas pode ser presumida. No que se refere ao estudo StiL, o CHMP considerou que, apesar de um único ensaio não poder ser tomado como base para uma alteração do padrão de cuidados num cenário de primeira linha,

os dados demonstram a superioridade da bendamustina em relação ao regime quimioterapêutico combinado estabelecido (ambos em associação com rituximab), o que proporciona claramente uma justificação para a utilização de bendamustina também no cenário refractário. O CHMP tomou nota da proposta do Requerente de executar um ensaio aleatorizado para a comparação de bendamustina com a melhor escolha do investigador, considerando que um estudo desta natureza poderá proporcionar informações valiosas sobre a eficácia relativa e a segurança, em comparação com as opções de tratamento actuais. Tendo notado o empenhamento do Requerente em executar este estudo pós-aprovação, o CHMP considerou assim os dados submetidos como suficientes para esta indicação restrita, apesar de os dados submetidos não estarem de acordo com os critérios da Norma orientadora sobre a avaliação de medicamentos anticancerosos no homem (*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*).

Conclusão

O CHMP notou os ensaios submetidos que avaliam o papel da bendamustina na LLC, no MM e no LNH refractário ao rituximab. A qualidade dos ensaios apresentados é variável, em particular nas indicações em que a eficácia do medicamento já é conhecida, como no mieloma múltiplo, sendo o desenho dos estudos fraco face aos padrões actuais. No entanto, esta ausência de dados de eficácia nos termos das normas orientadoras da ICH é compensada por um perfil de segurança bem estabelecido e pelas toxicidades esperadas e controláveis. Além disso, o perfil de segurança da bendamustina apresentado no RCM encontra-se alinhado com a experiência prévia. Por conseguinte, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco é positivo para todas as indicações pedidas, apesar de com graus distintos de fiabilidade. No que se refere ao mieloma múltiplo, a utilização de longa data da bendamustina sobrepõe-se à ausência de dados de eficácia claros no subgrupo específico da população de doentes. No que se refere ao LNH refractário ao rituximab, a inexistência de dados controlados é aceitável desde que a redacção da indicação reflecta claramente a natureza refractária da doença. Ainda assim, o CHMP considera que deve ser efectuado um estudo de confirmação em que a bendamustina seja comparada com a melhor escolha do investigador, utilizando dados relativos ao tempo até ao evento, na qualidade de compromisso pós-aprovação. Com base nos dados submetidos e tendo em consideração os compromissos adequados, o CHMP considerou que as indicações mencionadas podem ser aprovadas.

Em conclusão, o CHMP concordou com as seguintes indicações:

“Tratamento de primeira linha de leucemia linfocítica crónica (Binet, fase B ou C) em doentes em que a quimioterapia combinada com fludarabina não seja apropriada.

Monoterapia de linfomas não-Hodgkin indolentes em doentes que apresentaram progressão da doença no decurso ou no intervalo de 6 meses após o tratamento com rituximab ou um regime contendo rituximab.

Tratamento de primeira linha de mieloma múltiplo (Durie-Salmon, fase II com progressão ou fase III) em associação com prednisona, em doentes com idade superior a 65 anos que não sejam elegíveis para transplante autólogo de células estaminais e que apresentem neuropatia clínica na altura do diagnóstico que exclua a utilização de tratamentos contendo talidomida ou bortezomib.”

FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO

Considerando que

- Os dados submetidos são suficientes para concluir que existe um perfil positivo de benefício-risco para as indicações mencionadas, apesar de com graus diferentes de fiabilidade,
- A ausência de dados de eficácia nos termos das normas orientadoras da ICH é compensada por um perfil de segurança bem estabelecido com toxicidades esperadas e controláveis, as quais se encontram correctamente reflectidas na Informação sobre o Medicamento proposta,

- O compromisso do Requerente de executar um estudo comparativo pós-comercialização em doentes refractários a um tratamento anterior com rituximab é considerado satisfatório,

O CHMP recomendou a concessão de Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Levact e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

O titular da AIM irá executar um ensaio comparativo aleatorizado multicêntrico de Fase 3 para investigar a eficácia da bendamustina no tratamento de doentes com linfoma não-Hodgkin indolente refractário ao rituximab, na qualidade de compromisso pós-comercialização.