

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registracích

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Novantrone a související názvy (viz Příloha I)

Přípravek Novantrone obsahuje mitoxantron, syntetickou antineoplastickou látku na bázi antracendionu, která má cytocidní účinek na proliferující i neproliferující kultury lidských buněk, což naznačuje jeho působení vůči rychle proliferujícím a pomalu rostoucím novotvarům. Přípravek Novantrone je indikován u dospělých při řadě malignit, včetně karcinomu prsu, akutní leukemie a ne-Hodgkinova lymfomu. Rovněž se používá ke zmírnění bolesti u rakoviny prostaty v kombinaci s kortikosteroidy a jeho imunosupresivní a imunomodulační vlastnosti zdůvodňují použití mitoxantronu u vysoce aktivní roztroušené sklerózy. Přípravek Novantrone a související názvy jsou schváleny k uvedení na trh ve formě 2 mg/ml koncentrátu pro infuzní roztok k intravenóznímu podání ve většině členských států Evropské unie (EU). V několika členských státech EU je rovněž registrován jako 2 mg/ml koncentrát pro injekční roztok nebo roztok k intrapleurálnímu nebo intraperitoneálnímu podání a jako koncentrát pro injekční/infuzní roztok.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o registraci výše uvedeného přípravku (a souvisejících názvů), uvědomila Evropská komise Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi informacemi o přípravku schválenými jednotlivými státy a různé informace o přípravku tak v rámci EU sjednotit.

Klinické aspekty

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

V současnosti existují tři hlavní indikace schválené ve všech členských státech, kde je přípravek Novantrone registrován, avšak jejich přesné znění se liší: léčba metastatického karcinomu prsu, léčba ne-Hodgkinova lymfomu, léčba akutní myeloidní leukemie (akutní nelymfocytární leukemie). Kromě toho jsou v některých členských státech, kde je přípravek Novantrone registrován, začleněny další indikace: léčba hepatomu / hepatocelulárního karcinomu, zmírnění bolesti u pacientů s pokročilou rakovinou prostaty rezistentní vůči hormonům (v kombinaci s kortikosteroidy), snížení neurologické disability a klinických relapsů při sekundární (chronické) progresivní roztroušené skleróze, léčba blastické krize u (chronické) myeloidní leukemie a léčba akutní lymfocytární leukemie.

Léčba metastatického karcinomu prsu

Držitel rozhodnutí o registraci předložil přehled studií provedených s mitoxantronem podávaným ve formě monoterapie nebo v kombinaci s režimy pro léčbu pacientek s pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu. Výbor CHMP usoudil, že účinnost mitoxantronu byla v těchto studiích prokázána. Použití mitoxantronu k léčbě karcinomu prsu je zahrnuto v současných pokynech pro nemocnice. Předložené studie zahrnovaly většinou pacientky s metastatickým karcinomem prsu, tato populace pacientek proto byla považována za přijatelnou pro sjednocenou indikaci.

Léčba ne-Hodgkinova lymfomu (NHL)

Držitel rozhodnutí o registraci předložil přehled studií provedených s mitoxantronem podávaným ve formě monoterapie nebo v kombinaci s režimy pro léčbu pacientů se specifickými podskupinami NHL, předléčených nebo dosud neléčených. Tyto studie prokázaly účinnost mitoxantronu (při kombinované terapii) při léčbě NHL. Ačkoli mitoxantron není jedním z nejčastěji používaných chemoterapeutických režimů u NHL, výbor CHMP uznal, že by mohl představovat alternativní možnost léčby a považoval navrhané sjednocené znění za přijatelné.

Léčba akutní myeloidní leukemie (AML)

Držitel rozhodnutí o registraci předložil přehled studií provedených u této indikace zahrnující studie monoterapie a rozsáhlé randomizované srovnávací studie používající mitoxantron v kombinaci s jinými

přípravky a porovnávající tuto léčbu s jinými režimy. Současné pokyny pro léčbu AML doporučují indukční terapii pomocí režimů obsahujících antracyklin (jako je mitoxantron) podávaný po dobu 3 dnů a cytarabin podávaný po dobu 7 dnů. Výbor CHMP považoval klinický přínos mitoxantronu za prokázaný u dospělých a doporučil používat spíše výraz akutní myeloidní leukemie než akutní nelymfocytární leukemie.

Léčba k indukci remise u blastické krize při chronické myeloidní leukemii, v kombinovaném režimu

Držitel rozhodnutí o registraci předložil čtyři studie mitoxantronu podávaného v kombinaci s dalšími cytostatiky při léčbě blastické krize u chronické myeloidní leukemie. Ačkoli je rozsah důkazů omezený, výbor CHMP uznal, že ve vybraných případech a dle uvážení ošetřujícího lékaře může být přidání mitoxantronu do kombinovaných režimů pro tuto populaci pacientů přínosem, a indikaci přijal.

Zmírnění bolesti u pacientů s pokročilou rakovinou prostaty rezistentní vůči kastraci, v kombinaci s kortikosteroidy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil několik studií fáze III a fáze II zkoumajících účinek mitoxantronu v kombinaci s kortikosteroidy na zmírnění bolesti a na celkové přežití. Údaje ukazují paliativní účinek (např. zmírnění bolesti) mitoxantronu v kombinaci s kortikosteroidy u pacientů s pokročilou rakovinou prostaty rezistentní vůči kastraci (castrate-resistant prostate cancer, CRPC). Nebyl však hlášen žádný přínos pro celkové přežití či jiné klinicky významné cílové ukazatele. Je obecně uznáváno, že se mitoxantron v současnosti podává v klinické praxi pacientům s CRPC k dosažení paliace po vyčerpání ostatních dostupných možností léčby. Výbor CHMP proto souhlasil s navrhovanou indikací u CRPC určenou konkrétně k paliaci.

Paliace neresekovatelného primárního hepatocelulárního karcinomu

Držitel rozhodnutí o registraci předložil několik studií fáze II a případových studií hlášených v literatuře, v nichž byl mitoxantron podáván pacientům s hepatocelulárním karcinomem. Výbor CHMP dospěl k závěru, že rozsah předložených důkazů je omezený. Ve většině studií nebyl použit žádný srovnávací přípravek a pokud byl použit, zdá se být účinnější. Kromě toho se podávání mitoxantronu nedoporučuje v žádných pokynech k léčbě hepatocelulárního karcinomu. Výbor CHMP považoval rozsah v současnosti dostupných důkazů za nedostatečný k podpoře použití mitoxantronu u hepatocelulárního karcinomu, což držitel rozhodnutí o registraci akceptoval, a stáhl proto tuto indikaci z navrhovaných sjednocených informací o přípravku.

Léčba akutní lymfocytární leukemie (ALL)

Držitel rozhodnutí o registraci předložil studii fáze III a několik nekontrolovaných studií fáze II indukční terapie a rovněž studie mitoxantronu v kombinovaných režimech u relabující/refrakterní ALL (včetně studie u dětí). Výbor CHMP byl toho názoru, že celkové předložené důkazy byly nedostatečné, zejména vezme-li se v úvahu velká heterogenita mezi pacienty s akutní leukemií. Tato indikace je v současnosti schválena pouze ve dvou členských státech a stávající pokyny pro klinickou praxi nepodporují použití mitoxantronu u ALL. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že tato indikace není přijatelná. Držitel rozhodnutí toto stanovisko akceptoval, a stáhl proto tuto indikaci z navrhovaných sjednocených informací o přípravku.

Léčba roztroušené sklerózy (RS)

Držitel rozhodnutí o registraci předložil přehled studií mitoxantronu, převážně u pacientů s relabující–remituující a sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou. V předložených studiích, třebaže jejich počet byl omezený a byly provedeny u heterogenních populací, vykazoval mitoxantron konzistentní účinek na relapsy a rovněž na disabilitu. Výsledky naznačily účinek, kde odpověď závisí na dávce, což představuje podpůrný důkaz biologické aktivity mitoxantronu u roztroušené sklerózy. Vezmou-li se v úvahu rizika kardiotoxicity a leukemie, byl výbor CHMP toho názoru, že použití mitoxantronu by se mělo omezit pouze na populaci, u které by přínosy převážily tato závažná rizika. Výbor CHMP požádal o radu vědeckou poradní skupinu (SAG) pro neurologii, aby získal vhled do současného klinického používání mitoxantronu

a jasně definoval populaci pacientů, která by z této léčby měla prospěch. Skupina SAG usoudila, že mitoxantron by se mohl používat při léčbě zánětlivé aktivní roztroušené sklerózy spojené s rostoucí disabilitou, kde není k dispozici žádná jiná možnost léčby. Výbor CHMP se řídil doporučením skupiny SAG a shodl se na pracovní definici indikace ve sjednocených informacích o přípravku.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocená doporučení pro dávkování založená na dávkách studovaných v klinických studiích a obecné doporučení monitorovat u pacientů s rakovinou kardiotoxicitu. Pro metastatický karcinom prsu a ne-Hodgkinův lymfom byla navržena společná doporučení pro dávkování zahrnující pokyny pro snížení dávky při použití v kombinované terapii a v případě myelosuprese. U akutní myeloidní leukemie byla navržena doporučení pro dávkování při monoterapii u relapsů a při použití v kombinaci jako indukční, konsolidační a záchranná terapie. Rovněž byla navržena samostatná doporučení pro dávkování při léčbě blastické krize a rakoviny prostaty. Tato doporučení se považovala za vhodná.

U roztroušené sklerózy byl schválen flexibilní režim dávkování, aby se zohlednily režimy použité v klinických studiích a praxích v různých členských státech. Kromě toho, vzhledem k riziku kardiotoxicity závislé na dávce, byla maximální celoživotní kumulativní dávka omezena na 72 mg/m². Z tohoto důvodu se rovněž výslovně uvedlo, že léčba roztroušené sklerózy přípravkem Novantrone by se neměla zahajovat u pacientů, kteří již byli tímto přípravkem léčeni. Ve sjednoceném textu byly zachovány pokyny k úpravě dávkování v závislosti na útlumu kostní dřeně, aby se minimalizovalo riziko leukemie. Rovněž bylo přijato obecné doporučení ke snížení dávky při jiné závažné toxicitě, včetně doporučení přerušit léčbu v případě toxicity stupně 4 dle WHO.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby se zachovalo pouze podání intravenózní infuzí, což bylo přijato. Doporučení pro ředění přípravku a pokyny k výběru žil a rovněž upozornění ohledně extravazace byly posouzeny jako dostačující.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Standardní kontraindikace v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (včetně siřičitanu, jak již bylo uvedeno v některých členských státech) byla ve sjednoceném textu zachována. Výbor CHMP usoudil, že mitoxantron by měl být kontraindikován u kojících matek, jelikož se jedná o potenciální lidský teratogen. Dále, vzhledem k tomu, že roztroušená skleróza není život ohrožující onemocnění, by měl být mitoxantron kontraindikován při léčbě roztroušené sklerózy u těhotných žen.

V některých členských státech byl přípravek Novantrone kontraindikován k použití jako adjuvantní léčba u karcinomu prsu v souvislosti s možným rizikem leukemie. Vzhledem k tomu, že sjednocená indikace je k léčbě metastatického karcinomu prsu, považovalo se upozornění v bodě 4.4 na malé riziko leukemie a na nedostatek údajů o účinnosti při adjuvantní léčbě karcinomu prsu za dostačující. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž navrhl sjednotit kontraindikaci vůči očkování živou oslabenou vakcínou uvedenou v jednom členském státě. Výbor CHMP byl toho názoru, že vědecký základ pro toto doporučení je slabý a že informace týkající se očkovacího schématu by raději měly být zahrnuty v bodu 4.4 a 4.5 v souladu s doporučeními v pokynech pro klinickou praxi. Výbor rovněž usoudil, že kontraindikace vůči nesprávným cestám podání kvůli k riziku extravazace a další kontraindikace zavedené v několika členských státech je příhodnější uvést v jiných bodech informací o přípravku.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kromě výše uvedených upozornění se za přijatelná (s určitými změnami) považovala upozornění týkající se nesprávné cesty podání, rizik pro srdce, rizika leukemie a doporučení pro monitorování kostní dřeně / hematologické monitorování, snížené imunologické odpovědi na infekci, sekundární AML a myelodysplastického syndromu (MDS). Kardiovaskulární riziko a riziko leukemie byl posouzeny jako klíčové pro zhodnocení poměru přínosů a rizik v indikaci roztroušené sklerózy a tato rizika byla podrobně přezkoumána společně s navrhovanými opatřeními k minimalizaci těchto rizik. Výbor CHMP navíc požádal

o radu skupinu SAG a výbor PRAC ohledně potřeby dalších opatření k minimalizaci rizik. Výbor CHMP usoudil, že aby se účinně minimalizovala tato rizika, mělo by se kromě vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) před každou dávkou mitoxantronu u pacientů s roztroušenou sklerózou, které navrhl držitel rozhodnutí o registraci, pokračovat ve sledování tohoto parametru každoročně po dobu až 5 let po ukončení terapie a neměla by se překročit maximální kumulativní dávka. Dále by se mělo před každou dávkou mitoxantronu a 10 dnů po každém podání provést vyšetření krevního obrazu. Pacientům by se mělo doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, jestliže se u nich rozvinou známky či příznaky, a to i po dobu pěti let po ukončení léčby. Dále by se před zahájením léčby měl stanovit poměr přínosů a rizik terapie mitoxantronem vzhledem k riziku rozvoje sekundárních malignit. Tato opatření považovala skupina SAG a výbor PRAC za dostatečná. Výbor PRAC dále usoudil, že vzhledem k četným požadavkům a jejich důležitosti pro bezpečné používání přípravku při roztroušené skleróze je třeba vytvořit edukační materiál a provést studii za účelem ujištění, že se tyto požadavky dodržují. Tato opatření by se měla zahrnout do plánu řízení rizik se zvláštním důrazem na použití při roztroušené skleróze, aby se zajistil konzistentní minimální standard pro řízení rizik ve všech členských státech. Výbor CHMP se řídil tímto doporučením a usoudil, že vzhledem k jejich důležitosti pro bezpečné používání přípravku by se měly plán řízení rizik a edukační materiály uložit jako podmínka registrace, zatímco studie by se začlenila do plánu řízení rizik jako kategorie 3.

A nakonec za relevantní se považovala upozornění týkající se mutagenního potenciálu, potenciální změny zbarvení moči a jiných tkání, rizika syndromu nádorového rozpadu a doporučení ohledně antikoncepce, rizika přechodné nebo trvalé amenorey, která byla uvedena v některých členských státech. Dále, vzhledem k tomu, že potenciální přídatná rizika mitoxantronu u pacientů dlouhodobě vystavených také dalším imunopresivům nejsou známa, byl výbor CHMP toho názoru, že by se mělo v informacích uvést, že bezpečnost a účinnost mitoxantronu po jiných nedávno schválených léčbách roztroušené sklerózy nebyla prokázána.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Většina stávajících tvrzení o interakcích uvedená v členských státech byla podpořena. Kromě toho výbor CHMP považoval za důležité přidat informaci o zvýšeném trombotickém nebo hemoragickém riziku při současném užívání antagonistů vitamínu K při nádorovém onemocnění, které bylo široce popsáno v literatuře. Dále výbor usoudil, že by se měla zmínit interakce s imunopresivními léky. V některých členských státech byla uvedena další informace o nepřítomnosti interakcí nebo o farmakokinetických a farmakodynamických interakcích bez klinického významu. To výbor nepovažoval za důležité zahrnout do sjednocených informací o přípravku.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Informace o vylučování mitoxantronu do lidského mateřského mléka a o potřebě přerušit před zahájením léčby kojení byla konzistentně zohledněna ve všech členských státech. Omezení týkající se podávání mitoxantronu těhotným ženám byla harmonizována, aby odrážela dostupné informace. Rovněž byly sjednoceny dostupné důležité informace o rizicích neplodnosti. K již uvedeným informacím pro ženy byly přidány informace o nutnosti antikoncepce u mužů a v obou případech byly upraveny vzhledem k poločasům přeměny mitoxantronu a k příslušným délkám gametových cyklů u mužů a žen.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Výbor CHMP byl toho názoru, že vzhledem k tomu, že při podávání mitoxantronu byla hlášena zmatenost a únava, mělo by se v souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravku uvést, že léčba má menší vliv na tyto schopnosti.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Tento bod byl přepracován v souladu s pokyny. Držitel rozhodnutí o registraci přepočítal četnosti podle pokynů pro souhrny údajů o přípravku a zahrnul podrobné údaje o nejdůležitějších nežádoucích účincích. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby prodiskutoval význam zahrnutí čtyř nežádoucích účinků

léčiva, které byly hlášeny a jsou uvedeny v informacích o přípravku jiných přípravků obsahujících mitoxantron. Na základě předložených údajů byl držitel rozhodnutí o registraci požádán o přidání dysgeuzie do tabulky nežádoucích účinků hlášených v onkologii. Držitel rozhodnutí o registraci považoval za důležité uvést syndrom nádorového rozpadu. Výbor CHMP rovněž usoudil, že v tabulce nežádoucích účinků u roztroušené sklerózy by se měla ve sjednocených informacích o přípravku ponechat poznámka pod čarou uvádějící, že případy amenorey se mohou shodovat s předčasnou menopauzou a že příčinný vztah mezi případy náhlého úmrtí a podáním mitoxantronu je nejistý.

Bod 4.9 – Předávkování

V tomto bodě se nevyskytovaly žádné významné rozdíly mezi vnitrostátními souhrny údajů o přípravku. Návrh držitele rozhodnutí o registraci zahrnout případy úmrtí hlášené při předávkování byl přijat s tím, že se uvede také typ pozorovaných toxicit a obecné doporučené kroky.

Oddíl 5 – Farmakokinetické vlastnosti

Návrh držitele rozhodnutí o registraci pro tento bod byl přijat s menšími úpravami v souladu se zbytkem souhrnu údajů o přípravku a s přeskupením informací dle požadavků pracovní skupiny QRD. Méně důležité informace byly odstraněny, aby se pozornost soustředila na hlavní informace.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Další body byly sjednoceny pouze částečně, protože výbor usoudil, že by měly být upraveny na vnitrostátní úrovni.

Označení na obalu

Změny provedené v souhrnu údajů o přípravku byly konzistentně zohledněny v části týkající se označení na obalu, většina bodů byla nicméně ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni. Byly přidány body týkající se jedinečného identifikátoru v souladu se stávající šablonou pracovní skupiny QRD (z února 2016).

Zdůvodnění změny v registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil zjištěné rozdíly u přípravku Novantrone a souvisejících názvů týkající se indikací, dávkování, kontraindikací, zvláštních upozornění a opatření pro použití i zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu i příbalové informace,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku, včetně klinických studií, otevřených studií, publikovaných studií a přehledů i pokynů, které vycházejí z důkazů a vzájemné shody. Dále výbor zvážil doporučení Vědecké poradní skupiny pro neurologii a Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv,
- výbor se shodl na sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- výbor usoudil, že jsou nezbytná další opatření k minimalizaci rizika, a sice ve formě edukačních materiálů pro použití přípravku Novantrone a souvisejících názvů u roztroušené sklerózy. Ta by se měla zahrnout do plánu řízení rizik,

vzhledem k výše uvedeným skutečnostem výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Novantrone a souvisejících názvů zůstává příznivý při dodržení dohodnuté podmínky registrací

uvedené v příloze IV a při zohlednění dohodnutých změn informací o přípravku a dalších opatření k minimalizaci rizik.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro přípravek Novantrone a související názvy (viz příloha I).