

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de Novantrone y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

Novantrone contiene mitoxantrona, un agente antineoplásico sintético de estructura antracenodiona que posee un efecto citocida sobre las células humanas en cultivo proliferativas y no proliferativas, lo que indica una actividad contra las neoplasias de crecimiento rápido y lento. Novantrone está indicado en adultos en varias neoplasias malignas, como el carcinoma de mama, la leucemia aguda y el linfoma no Hodgkin. También se utiliza para el alivio del dolor causado por cáncer de próstata en combinación con corticosteroides, y sus propiedades inmunosupresoras e inmunomoduladoras justifican el uso de mitoxantrona en la esclerosis múltiple muy activa. Novantrone y denominaciones asociadas están aprobados para su comercialización como concentrado de 2 mg/ml para solución para perfusión intravenosa en la mayoría de los Estados miembros (EM) de la Unión Europea (UE). Además, está autorizado en unos pocos EM de la UE como concentrado de 2 mg/ml para solución para inyección o solución para uso intrapleural o intraperitoneal y como concentrado para solución para inyección/perfusión.

Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los EM con respecto a la autorización del medicamento arriba mencionado (y denominaciones asociadas), la Comisión Europea notificó a la Agencia Europea de Medicamentos el establecimiento de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en la información sobre el producto (IP) autorizadas por procedimientos nacionales y, así, armonizar las distintas IP en la UE.

### Aspectos clínicos

#### Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

En la actualidad existen tres indicaciones principales, aprobadas en todos los Estados miembros en los que Novantrone cuenta con una autorización de comercialización (AC), aunque existen divergencias en su redacción exacta: tratamiento del cáncer de mama metastásico, tratamiento del linfoma no Hodgkin y tratamiento de la leucemia mieloide aguda (leucemia no linfocítica aguda). Asimismo, en algunos de los EM en los que Novantrone cuenta con una AC se incluyen las indicaciones en el tratamiento del hepatoma o carcinoma hepatocelular, el alivio del dolor en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a la terapia hormonal (en combinación con corticosteroides), la disminución de la discapacidad neurológica y de las recidivas clínicas en la esclerosis múltiple progresiva secundaria (crónica), el tratamiento de las crisis blásticas en la leucemia mieloide (crónica) y el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda.

#### Tratamiento del cáncer de mama metastásico

El TAC ha remitido una revisión de los estudios realizados con mitoxantrona en monoterapia o en regímenes de combinación para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. El CHMP ha considerado que en estos estudios se ha demostrado la eficacia de mitoxantrona. El uso de mitoxantrona para el tratamiento del cáncer de mama se incluye en las directrices hospitalarias actuales. Los estudios presentados incluían en su mayoría a pacientes con cáncer de mama metastásico; por lo tanto, esta población de pacientes se consideró aceptable para la indicación armonizada.

#### Tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH)

El TAC ha presentado un resumen de los estudios realizados con mitoxantrona en monoterapia o en regímenes de combinación para el tratamiento de pacientes con subgrupos específicos de LNH, tratados previamente o sin tratamiento previo. En estos estudios se demuestra la eficacia de mitoxantrona, en régimen de combinación, en el tratamiento del LNH. Aunque la mitoxantrona no es uno de los regímenes quimioterapéuticos empleados con mayor frecuencia en el LNH, el CHMP ha reconocido que podría representar una opción terapéutica alternativa y ha considerado aceptable la redacción armonizada propuesta.

### Tratamiento de la leucemia mieloide aguda

El TAC ha presentado una revisión de los estudios realizados en esta indicación, incluidos estudios con un único agente y estudios comparativos, aleatorizados extensos en los que se utilizaba mitoxantrona en combinación con otros agentes y en comparación con otros regímenes. Las directrices actuales para el tratamiento de la LMA recomiendan un tratamiento de inducción con regímenes que contengan una antraciclina (como mitoxantrona) administrada durante 3 días y citarabina administrada durante 7 días. El CHMP ha considerado que se ha demostrado el beneficio clínico de mitoxantrona en adultos, y ha recomendado el uso del término leucemia mieloide aguda en lugar de leucemia no linfocítica aguda.

### Tratamiento de inducción de remisión de las crisis blásticas en la leucemia mieloide crónica en régimen de combinación

El TAC ha presentado cuatro estudios de mitoxantrona administrada en combinación con otros agentes citostáticos en el tratamiento de las crisis blásticas en la leucemia mieloide crónica. Aunque el nivel de evidencia es escaso, el CHMP ha reconocido que en casos seleccionados y a criterio del médico responsable del tratamiento, la suma de mitoxantrona a los regímenes de combinación podría resultar beneficiosa para esta población de pacientes y ha aceptado la indicación.

### Alivio del dolor en pacientes con cáncer de próstata avanzado, resistente a la castración, en combinación con corticosteroides

El TAC ha facilitado varios estudios de fase III y uno de fase II en los que se investigaba el efecto de mitoxantrona en combinación con corticosteroides en el alivio del dolor y la supervivencia global. Los datos indican que mitoxantrona, en combinación con los corticosteroides, tiene efectos paliativos (p. ej., alivio del dolor) en los pacientes con cáncer de próstata avanzado, resistente a la castración (CPRC). No obstante, no se han descrito efectos beneficiosos en la supervivencia global u otros criterios de valoración de importancia clínica. Se considera que la mitoxantrona se administra actualmente en la práctica clínica a pacientes con CPRC para lograr la paliación tras el agotamiento de otras opciones terapéuticas disponibles. Por consiguiente, el CHMP ha aceptado la indicación propuesta en CPRC destinada específicamente a la paliación.

### Paliación del carcinoma hepatocelular primario no resecable

El TAC ha facilitado varios estudios de fase II y estudios de una serie de casos notificados en la literatura en los que mitoxantrona se administró a pacientes con CHC. El CHMP ha llegado a la conclusión de que el nivel de evidencia ofrecido es escaso. En la mayoría de los estudios no se utilizó un agente de comparación o, cuando se usó, este parecía ser más eficaz. Además, la mitoxantrona no se recomienda en ninguna directriz terapéutica para el carcinoma hepatocelular. El CHMP ha considerado que el nivel de evidencia disponible actualmente es insuficiente para respaldar el uso de mitoxantrona en el carcinoma hepatocelular, lo que el TAC ha aceptado y, por tanto, ha retirado esta indicación de la propuesta de IP armonizada.

### Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda

El TAC ha facilitado un estudio de fase III y varios estudios de fase II no controlados en el tratamiento de inducción, así como estudios de mitoxantrona en regímenes de combinación en LLA recidivante/refractaria (incluido un estudio llevado a cabo en niños). El CHMP era de la opinión de que, en conjunto, los indicios aportados eran insuficientes, en particular considerando la gran heterogeneidad entre los pacientes con leucemia aguda. Esta indicación está autorizada actualmente solo en dos EM y las directrices actuales sobre práctica clínica no respaldan el uso de mitoxantrona en la LLA. En definitiva, el CHMP ha considerado que la indicación no es aceptable. El TAC ha aceptado esta decisión y por tanto ha retirado la indicación de la propuesta de IP armonizada.

## Tratamiento de la esclerosis múltiple (EM)

El TAC ha presentado una revisión de los estudios de mitoxantrona, fundamentalmente en pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente y secundaria progresiva. En los estudios presentados, aunque limitados en cuanto a número y heterogeneidad de las poblaciones, la mitoxantrona demostró un efecto constante sobre las recidivas, así como la discapacidad. Los resultados indicaron un efecto de respuesta dependiente de la dosis que constituyen pruebas de respaldo de la actividad biológica de mitoxantrona en la esclerosis múltiple. Teniendo en cuenta los riesgos de cardiotoxicidad y leucemia, el CHMP era de la opinión de que el uso de mitoxantrona debería limitarse a la población en la que los efectos beneficiosos superasen estos riesgos graves. El CHMP ha solicitado el asesoramiento del SAG sobre neurología a fin de recabar información sobre el uso clínico actual de mitoxantrona y definir claramente la población de pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento. El SAG consideró que la mitoxantrona podría emplearse en el tratamiento de la esclerosis múltiple inflamatoria activa asociada a la acumulación de discapacidad en la que no se disponga de otra opción terapéutica. El CHMP ha seguido el consejo del SAG y ha acordado una definición operativa para la indicación en la información sobre el producto armonizada.

### **Sección 4.2. – Posología y forma de administración**

El TAC ha propuesto recomendaciones posológicas armonizadas con arreglo a las dosis estudiadas en los ensayos clínicos y una recomendación general para vigilar la toxicidad cardíaca en los pacientes con cáncer. Se han sugerido las recomendaciones posológicas habituales para el cáncer de mama metastásico y el linfoma no Hodgkin, incluyendo las directrices sobre la reducción de la dosis para su uso en tratamientos combinados y en caso de mielosupresión. En la leucemia mieloide aguda, las recomendaciones posológicas propuestas han consistido en la administración como agente único en el caso de las recidivas y en combinación como tratamiento de inducción, consolidación y rescate. También se han planteado recomendaciones posológicas independientes para el tratamiento de las crisis blásticas y el cáncer de próstata. Estas recomendaciones se consideraron adecuadas.

En la esclerosis múltiple se ha acordado una pauta posológica flexible que refleje las usadas en los ensayos clínicos y las prácticas en los distintos Estados miembros. Además, debido al riesgo de cardiotoxicidad dependiente de la dosis, la dosis máxima acumulada en el transcurso de la vida se ha limitado a 72 mg/m<sup>2</sup>. Por este motivo, también se ha especificado que no debería iniciarse un tratamiento con Novantrone para la esclerosis múltiple en pacientes que ya han recibido tratamiento con dicho fármaco. En el texto armonizado se ha conservado una guía sobre el ajuste de la dosis, en función de la supresión de la médula ósea, para reducir al mínimo el riesgo de leucemia. Por otro lado, se ha aceptado una reducción general de la dosis por otra toxicidad grave, incluyendo la recomendación de suspender el tratamiento en caso de toxicidad de grado 4 de la OMS.

El TAC ha propuesto que únicamente debería mantenerse la administración mediante perfusión intravenosa, lo cual ha sido aceptado. Se han considerado adecuadas la recomendación sobre la dilución y las directrices para la elección de las venas, así como las advertencias relativas a la extravasación

### **Sección 4.3 - Contraindicaciones**

En el texto armonizado se ha mantenido la contraindicación convencional en caso de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (como el sulfito, como ya se ha mencionado en algunos Estados miembros). El CHMP ha considerado que la mitoxantrona debería estar contraindicada en las madres lactantes, puesto que es un posible teratógeno en seres humanos. Asimismo, debido a que la esclerosis múltiple no es una enfermedad que suponga una amenaza para la vida, la mitoxantrona deberá estar contraindicada en el tratamiento de la esclerosis múltiple en mujeres embarazadas.

En algunos EM, el uso de Novantrone estaba contraindicado como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama, en relación con el posible riesgo de leucemia. Puesto que la indicación armonizada es en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se ha considerado suficiente incluir una advertencia en la sección 4.4 en la que se informe del pequeño riesgo de leucemia y de la escasez de datos sobre eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. El TAC también ha propuesto armonizar una

contraindicación presente en un EM contra la inmunización con vacunas vivas atenuadas. El CHMP estimó que la base científica para esta recomendación no estaba muy fundada y que la información relativa al calendario de vacunación debería incluirse en la sección 4.4 y la sección 4.5, en línea con las recomendaciones de las directrices sobre práctica clínica. También se ha considerado que las contraindicaciones relativas a las vías de administración incorrectas, debido al riesgo de extravasación, y otras contraindicaciones en vigor en unos pocos Estados miembros se abordarían de manera más adecuada mediante el texto incluido en otras secciones de la IP.

#### **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Además de lo descrito anteriormente, se han considerado aceptables las advertencias relativas a la vía incorrecta de administración, por los riesgos cardíacos, las recomendaciones respecto al riesgo de leucemia y a la vigilancia hematológica/de la médula ósea, la reducción de la respuesta inmunitaria a las infecciones y la LMA y el SMD secundarios, con algunas modificaciones. Se ha considerado que los riesgos cardiovasculares y de leucemia son claves para la relación entre los riesgos y los beneficios en la indicación de esclerosis múltiple y se han revisado en detalle, así como las medidas para la minimización de los riesgos propuestas para controlarlos. Por otro lado, el CMHP ha solicitado el asesoramiento del SAG y el PRAC sobre la necesidad de adoptar medidas adicionales de minimización de los riesgos. Con el fin de reducir al mínimo estos riesgos de forma eficaz, el CMHP ha considerado que, además de la propuesta del TAC de evaluar la FEVI antes de la administración de cada dosis de mitoxantrona en pacientes con esclerosis múltiple, este parámetro también debería vigilarse anualmente durante un máximo de 5 años después del final del tratamiento y no debería sobrepasarse la dosis acumulada máxima. Además, deberá obtenerse un hemograma completo antes de cada dosis de mitoxantrona y 10 días después de cada administración. Se deberá recomendar a los pacientes que soliciten atención médica si aparecen signos o síntomas, incluso más de cinco años después del final del tratamiento. Asimismo, a causa del riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias, deberá establecerse la relación entre los riesgos y los beneficios del tratamiento con mitoxantrona antes de su inicio. Estas medidas fueron consideradas adecuadas por el SAG y el PRAC, que tuvieron en cuenta, además, los numerosos requisitos y su importancia para el uso seguro del producto en la esclerosis múltiple, y han considerado que deberá elaborarse material educativo y realizarse un estudio para garantizar su cumplimiento. Esto deberá incluirse en un plan de gestión de riesgos (PGR) con especial atención al uso en la esclerosis múltiple para garantizar unas normas mínimas sistemáticas para el manejo de los riesgos en todos los EM. El CHMP ha seguido esta recomendación y ha estimado que, dada su relevancia para el uso seguro del producto, el PGR y los materiales educativos deberían imponerse como condición al EM, al tiempo que el estudio debería incluirse en el PGR como categoría 3.

Por último, se han considerado relevantes las advertencias relativas al potencial mutagénico, la posible decoloración de la orina y otros tejidos, el riesgo de síndrome de lisis tumoral, las recomendaciones sobre anticoncepción y el riesgo de amenorrea transitoria o persistente, presentes en algunos Estados miembros. Es más, como se desconocen los posibles riesgos aditivos de la administración de mitoxantrona en pacientes con exposición a largo plazo también a otros inmunosupresores, el CHMP ha considerado que debería mencionarse que no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de mitoxantrona después de otros tratamientos para la esclerosis múltiple aprobados más recientemente.

#### **Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Han sido respaldadas la mayoría de las afirmaciones existentes en los EM sobre las interacciones. Además, el CHMP juzgó relevante incorporar el aumento del riesgo trombótico y hemorrágico con el uso simultáneo de antagonistas de la vitamina K con la enfermedad tumoral, ampliamente descrito en la literatura. Por otra parte, se ha considerado que debería mencionarse la interacción con medicamentos inmunosupresores. En ciertos Estados miembros se ha incluido información adicional sobre la ausencia de interacciones o de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas sin relevancia clínica; no se ha considerado relevante que esto se incluyera en la IP armonizada.

#### **Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia**

En todos los Estados miembros se ha reflejado de manera sistemática información acerca de la excreción de mitoxantrona en la leche materna y la necesidad de interrumpir la lactancia antes del comienzo del tratamiento. Se han armonizado las restricciones relativas al uso de mitoxantrona en mujeres embarazadas a fin de reflejar la información disponible. También se ha armonizado la información importante disponible sobre los riesgos de infertilidad. A la información que ya se recogía para las mujeres, se ha añadido información sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos en los varones, y ambos casos se han ajustado teniendo en cuenta la semivida de mitoxantrona y las respectivas duraciones de los ciclos gaméticos en varones y mujeres.

#### **Sección 4.7 – Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El CHM consideró que, en línea con las directrices del RCP y puesto que se han notificado casos de confusión y fatiga asociadas a la mitoxantrona, debería mencionarse que el tratamiento afecta mínimamente a estas capacidades.

#### **Sección 4.8 – Reacciones adversas**

Esta sección se ha reestructurado de conformidad con las directrices. El TAC ha vuelto a calcular las frecuencias según las directrices del RCP y ha incluido información detallada sobre las reacciones adversas más importantes. Se ha pedido al TAC que comente la importancia de incluir cuatro RFA, que se han notificado y se recogen en la IP de otros productos que contienen mitoxantrona. A tenor de los datos aportados, se ha solicitado al TAC que añada la disgeusia a la tabla en la que se enumeran las RFA notificadas en oncología. El TAC ha considerado relevante incluir en la lista el síndrome de lisis tumoral. El CHMP también ha contemplado que en la tabla de RFA en la esclerosis múltiple debe mantenerse en la IP armonizada la nota al pie de tabla en la que se especifica que los acontecimientos de amenorrea pueden ser congruentes con menopausia prematura y que la relación causal entre los casos de muerte súbita y la administración de mitoxantrona es incierta.

#### **Sección 4.9 – Sobredosis**

En esta sección no se han planteado diferencias importantes entre los RCP nacionales. Se ha aceptado la propuesta del TAC en la que se incluían los casos mortales notificados con la sobredosis, incorporándose los tipos de toxicidades observadas y las medidas generales recomendadas.

#### **Sección 5 – Propiedades farmacológicas**

Se ha aceptado la propuesta del TAC en lo que respecta a esta sección, con modificaciones de escasa importancia, en consonancia con el resto del RCP y la reorganización de la información, teniendo en cuenta los requisitos QRD. Se ha eliminado la información de menor relevancia a fin de centrarse en la información principal.

#### **Otras secciones del RCP**

Otras secciones se han armonizado solo parcialmente, ya que se considera que deben adaptarse en cada país.

#### **Etiquetado**

Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado en el etiquetado; sin embargo, la mayor parte de las secciones se han dejado para completar en cada país. Se han añadido secciones relacionadas con el identificador único de conformidad con la actual plantilla QRD (con fecha de febrero de 2016).

## **Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado la recomendación conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha estudiado las divergencias encontradas para Novantrone y denominaciones asociadas respecto a las indicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, así como en las restantes secciones del RCP, etiquetado y prospecto.
- El Comité ha revisado la información presentada por el TAC para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta, incluyendo ensayos clínicos, estudios abiertos, estudios y revisiones publicados y directrices de consenso y basadas en la evidencia. Por otro lado, el Comité ha tenido en cuenta el consejo del Grupo asesor científico sobre neurología y el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia.
- El Comité ha acordado la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto.
- El Comité ha considerado necesarias las medidas adicionales de minimización de riesgos en forma de materiales educativos para el uso de Novantrone y denominaciones asociadas en la esclerosis múltiple. Esto deberá incluirse en un plan de gestión de riesgos.

A la vista de lo anterior, el Comité ha concluido que la relación entre los riesgos y los beneficios de Novantrone y denominaciones asociadas sigue siendo favorable, estando esta decisión sujeta a las condiciones acordadas para las autorizaciones de comercialización establecidas en el Anexo IV y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas en la información sobre el producto y otras medidas de minimización de riesgos.

En consecuencia, el CHMP recomienda la variación de los términos de las autorizaciones de comercialización para Novantrone y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).