

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Novantrone et noms associés (voir annexe I)

Novantrone contient de la mitoxantrone, un antinéoplasique appartenant à la famille des anthracènediones de synthèse qui exerce un effet cytostatique sur les cellules humaines de culture, qu'elles soient en phase de prolifération ou au repos, ce qui suggère une activité sur les néoplasmes tant à croissance rapide qu'à croissance lente. Novantrone est indiqué chez les adultes pour diverses affections malignes, dont le cancer du sein, la leucémie aiguë et le lymphome non hodgkinien. Il est également utilisé pour soulager la douleur en cas de cancer de la prostate, en association avec des corticostéroïdes, et ses propriétés immunosuppressives et immunomodulatrices justifient l'utilisation de mitoxantrone dans la sclérose en plaques hautement active. Novantrone et noms associés bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché sous la forme d'un concentré de 2 mg/ml pour solution pour perfusion en vue d'une utilisation intraveineuse dans la plupart des États membres (EM) de l'Union européenne (UE). Ils sont également autorisés dans plusieurs EM de l'UE sous forme de concentré de 2 mg/ml pour solution pour injection en vue d'une utilisation intrapleurale ou intrapéritonéale et sous forme de concentré pour solution pour injection/perfusion.

Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les EM concernant l'autorisation du produit susmentionné (et noms associés), la Commission européenne a notifié à l'Agence européenne des médicaments une saisine officielle aux termes de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de remédier aux divergences entre les informations sur le produit (IP) autorisées au niveau national et ainsi d'harmoniser les IP dans l'ensemble de l'UE.

Aspects cliniques

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

À l'heure actuelle, trois indications principales – dont la formulation diffère toutefois quelque peu – ont été approuvées dans tous les États membres où Novantrone dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM): traitement du cancer du sein métastatique, traitement du lymphome non hodgkinien, traitement de la leucémie aiguë myéloïde (leucémie aiguë non lymphoblastique). En outre, des indications dans le traitement de l'hépatome/du carcinome hépatocellulaire, le contrôle de la douleur chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate hormonorésistant avancé (en association avec des corticostéroïdes), la réduction de l'incapacité neurologique et des récurrences cliniques lors de sclérose en plaques progressive secondaire (chronique), le traitement d'une crise blastique lors de leucémie (chronique) myéloïde et le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique sont incluses dans certains des EM où Novantrone dispose d'une AMM.

Traitement du cancer du sein métastatique

Le TMM a soumis une vue d'ensemble des études réalisées sur la mitoxantrone utilisée en monothérapie ou en polythérapie pour le traitement de patientes souffrant d'un cancer du sein avancé ou métastatique. Le CHMP a considéré que l'efficacité de la mitoxantrone avait été démontrée dans ces études. L'utilisation de mitoxantrone pour le traitement du cancer du sein est incluse dans les lignes directrices actuelles pour les hôpitaux. Étant donné que les études présentées comprenaient une majorité de patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique, cette population a été considérée comme acceptable pour l'indication harmonisée.

Traitement du lymphome non hodgkinien (LNH)

Le TMM a présenté une vue d'ensemble des études réalisées sur la mitoxantrone utilisée en monothérapie ou en polythérapie pour le traitement de patients atteints de sous-groupes spécifiques de LNH, qu'ils aient été traités par mitoxantrone précédemment ou non. Ces études démontrent l'efficacité de la mitoxantrone dans le cadre d'une polythérapie pour le traitement du LNH. Bien que la mitoxantrone

ne soit pas l'un des traitements chimiothérapeutiques les plus fréquemment utilisés pour le LNH, le CHMP a reconnu qu'elle pourrait représenter une option thérapeutique alternative et jugé acceptable la formulation harmonisée proposée.

Traitement de la leucémie aiguë myéloïde

Le TAMM a soumis une vue d'ensemble des études effectuées pour cette indication, dont des études en monothérapie et de vastes études comparatives randomisées examinant la mitoxantrone utilisée en association avec d'autres agents et la comparant avec d'autres schémas thérapeutiques. Les lignes directrices actuelles pour le traitement de la LAM recommandent un traitement d'induction avec des régimes contenant une anthracycline (comme la mitoxantrone) administrée pendant 3 jours et de la cytarabine administrée pendant 7 jours. Le CHMP a considéré que le bénéfice clinique de la mitoxantrone était démontré chez les adultes et a recommandé l'emploi du terme «leucémie aiguë myéloïde» plutôt que celui de «leucémie aiguë non lymphoblastique».

Polythérapie d'induction de la rémission d'une crise blastique lors de leucémie chronique myéloïde

Le TAMM a présenté quatre études sur la mitoxantrone administrée en association avec d'autres agents cytostatiques dans le traitement d'une crise blastique lors de leucémie chronique myéloïde. Bien que le niveau de preuve soit limité, le CHMP a reconnu que dans des cas précis laissés à la discrétion du médecin traitant, l'ajout de mitoxantrone à des polythérapies pourrait s'avérer bénéfique dans cette population de patients, et a donc accepté l'indication.

Contrôle de la douleur chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate résistant à la castration avancé, en association avec des corticostéroïdes

Le TAMM a fourni plusieurs études de phase III et une étude de phase II examinant l'effet de la mitoxantrone associée à des corticostéroïdes sur le contrôle de la douleur et la survie globale. Les données indiquent un effet de la mitoxantrone, administrée en association avec des corticostéroïdes, pour le traitement palliatif (c.-à-d. contrôle de la douleur) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) avancé. Aucun bénéfice n'a toutefois été rapporté en ce qui concerne la survie globale ou d'autres critères d'évaluation cliniquement pertinents. On sait que la mitoxantrone est actuellement donnée dans la pratique clinique à des patients atteints de CPRC en guise de traitement palliatif, une fois que toutes les autres options thérapeutiques ont été épuisées. Le CHMP a par conséquent accepté l'indication à visée spécifiquement palliative proposée pour le CPRC.

Traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire primitif non résécable

Le TAMM a présenté plusieurs études de phase II et études de cas issues de la littérature dans lesquelles la mitoxantrone avait été donnée à des patients souffrant de CHC. Le CHMP a conclu que le niveau de preuve fourni est limité. Aucun comparateur n'était utilisé dans la plupart des études; lorsqu'un comparateur était employé, il se révélait plus efficace. La mitoxantrone n'est plus recommandée dans aucune ligne directrice pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. Le CHMP a jugé que le niveau de preuve actuellement disponible était insuffisant pour justifier l'utilisation de mitoxantrone pour le carcinome hépatocellulaire. Le TAMM a accepté cette décision et a donc retiré cette indication des IP harmonisées proposées.

Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique

Le TAMM a fourni une étude de phase III et plusieurs études de phase II non contrôlées sur le traitement d'induction, ainsi que des études sur la mitoxantrone administrée en polythérapie lors de LAL récidivante/réfractaire (dont une étude chez des enfants). Le CHMP était de l'avis que les preuves fournies étaient dans l'ensemble insuffisantes, en particulier au vu de la forte hétérogénéité montrée par les patients souffrant de leucémie aiguë. Cette indication n'est actuellement autorisée que dans deux EM et les lignes directrices de pratique clinique en vigueur ne recommandent pas l'utilisation de mitoxantrone lors de LAL. Le CHMP a donc considéré que l'indication n'était pas acceptable. Cette opinion a été acceptée par le TAMM, qui a par conséquent retiré cette indication des IP harmonisées proposées.

Traitement de la sclérose en plaques (SEP)

Le TAMM a présenté une vue d'ensemble d'études examinant la mitoxantrone, principalement chez des patients souffrant de sclérose en plaques récurrente-rémittente et progressive secondaire. Même si les études en question étaient peu nombreuses et concernaient des populations hétérogènes, la mitoxantrone a démontré un effet systématique sur les récurrences et sur l'incapacité. Les résultats suggéraient une corrélation dose-réponse qui tend à confirmer l'activité biologique de la mitoxantrone dans la sclérose en plaques. En raison des risques de cardiotoxicité et de leucémie, le CHMP était de l'avis que l'utilisation de mitoxantrone devrait se limiter à la population dans laquelle les bénéfices l'emporteraient sur ces risques graves. Le CHMP a demandé l'avis du SAG Neurology (Groupe consultatif scientifique Neurologie) afin d'en apprendre davantage sur l'utilisation clinique actuelle de la mitoxantrone et de définir avec précision la population de patients susceptible de bénéficier de ce traitement. D'après le SAG, la mitoxantrone peut être utilisée dans le traitement de la sclérose en plaques active inflammatoire entraînant une incapacité croissante lorsqu'aucune autre option thérapeutique n'est disponible. Le CHMP a suivi l'avis du SAG et convenu d'une définition opérationnelle de l'indication dans les informations sur le produit harmonisées.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Le TAMM a proposé des recommandations posologiques harmonisées basées sur les doses étudiées dans les essais cliniques et une recommandation générale de surveillance de la toxicité cardiaque chez les patients cancéreux. Des recommandations posologiques communes, y compris des instructions de réduction de la dose en cas de polythérapie ou de myélosuppression, ont été proposées pour le cancer du sein métastatique et le lymphome non hodgkinien. Pour la leucémie aiguë myéloïde, des recommandations posologiques ont été proposées pour l'utilisation en monothérapie en cas de récurrence et en polythérapie pour le traitement d'induction, de consolidation et de sauvetage. Des recommandations posologiques distinctes ont également été proposées pour le traitement des crises blastiques et du cancer de la prostate. Ces recommandations ont été jugées appropriées.

Pour la sclérose en plaques, un régime posologique flexible a été convenu afin de refléter les régimes utilisés dans les essais cliniques et la pratique clinique au sein des différents États membres. En outre, en raison du risque de cardiotoxicité proportionnel à la dose, la dose cumulée maximale sur la durée de vie a été limitée à 72 mg/m². C'est également pour cette raison qu'il a été spécifié que le traitement par Novantrone ne devrait pas être instauré en cas de sclérose en plaques chez les patients qui ont déjà reçu ce médicament. Des instructions d'ajustement posologique en cas de myélosuppression ont été conservées dans le texte harmonisé afin de minimiser le risque de leucémie. Une réduction générale de la dose lors d'autres toxicités graves et une recommandation d'arrêter le traitement en cas de toxicité de grade 4 de l'OMS ont également été acceptées.

Le TAMM a proposé que seule l'administration par perfusion intraveineuse soit conservée, ce qui a été accepté. La recommandation de dilution et les instructions pour le choix des veines, ainsi que la mise en garde concernant l'extravasation, ont été jugées adéquates.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

La contre-indication standard en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (y compris les sulfites, déjà mentionnés dans certains États membres) a été conservée dans le texte harmonisé. Le CHMP a considéré que la mitoxantrone devait être contre-indiquée chez les mères allaitantes, en raison de sa tératogénicité potentielle chez l'être humain. Par ailleurs, la mitoxantrone doit être contre-indiquée pour le traitement de la sclérose en plaques chez les femmes enceintes, parce que cette maladie n'est pas mortelle.

Dans certains EM, Novantrone était contre-indiqué en tant que traitement adjuvant du cancer du sein, à cause du risque potentiel de leucémie. Étant donné que l'indication harmonisée concerne le traitement du cancer du sein métastatique, une mise en garde dans la rubrique 4.4 informant du risque réduit de leucémie et de la quantité limitée de données d'efficacité pour le traitement adjuvant du cancer du sein a

été considérée comme suffisante. Le TAMM a également proposé d'harmoniser la contre-indication présente dans un EM de l'immunisation au moyen d'un vaccin vivant atténué. Le CHMP a estimé que la base scientifique de cette recommandation était faible et qu'il était préférable d'inclure les informations relatives au calendrier de vaccination dans les rubriques 4.4 et 4.5, conformément aux recommandations des lignes directrices de pratique clinique. Il a également été jugé plus approprié de décrire les contre-indications concernant les voies d'administration incorrectes, en raison du risque d'extravasation, et d'autres contre-indications spécifiées dans certains États membres, dans d'autres rubriques des IP.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En plus de celles décrites ci-dessus, les mises en garde relatives aux voies d'administration incorrectes, aux risques cardiaques, au risque de leucémie et aux recommandations de surveillance de la moelle osseuse/hématologique, à une réponse immunologique réduite aux infections et à une LAM et un SMD secondaires ont été considérées comme acceptables, moyennant quelques modifications. Les risques cardiovasculaires et de leucémie ont été jugés essentiels à l'établissement du rapport bénéfice-risque de l'indication pour la sclérose en plaques et ont été examinés en détail, tout comme les propositions de mesures de minimisation des risques en question. Le CHMP a en outre sollicité l'avis du SAG et du PRAC concernant le besoin de mesures de minimisation des risques additionnelles. Afin de minimiser efficacement ces risques, le CHMP a estimé que l'évaluation de la FEVG avant l'administration de chaque dose de mitoxantrone aux patients souffrant de sclérose en plaques proposée par le TAMM devait être complétée par une surveillance annuelle de la FEVG pendant une période allant jusqu'à 5 ans après la fin du traitement et que la dose cumulée maximale ne devait pas être dépassée. En outre, un hémogramme complet doit être obtenu avant et 10 jours après l'administration de chaque dose de mitoxantrone. Les patients doivent être encouragés à consulter un médecin s'ils remarquent des signes ou symptômes, même plus de cinq ans après la fin du traitement. Par ailleurs, en raison du risque d'apparition d'affections malignes secondaires, le rapport bénéfice-risque du traitement par mitoxantrone doit être établi avant le démarrage du traitement. Ces mesures ont été jugées adéquates par le SAG et le PRAC, qui ont d'autre part considéré que les nombreuses exigences et leur importance pour l'utilisation sûre du produit en cas de sclérose en plaques justifiaient l'élaboration de matériel pédagogique et la conduite d'une étude vérifiant le respect de ces exigences. Les mesures en question doivent être intégrées à un plan de gestion des risques (PGR), en mettant l'accent sur leur application dans le contexte de la sclérose en plaques afin d'assurer une norme minimale cohérente de gestion des risques dans les différents EM. Le CHMP a suivi ce conseil et considéré qu'au vu de leur importance pour l'utilisation sûre du produit, le PGR et le matériel pédagogique devaient constituer une condition préalable à l'AMM, tandis que l'étude devait être incluse dans le PGR en tant qu'activité de catégorie 3.

Enfin, les mises en garde relatives au potentiel mutagène, au changement de couleur possible de l'urine et d'autres tissus, au risque de syndrome de lyse tumorale, aux recommandations en matière de contraception et au risque d'aménorrhée transitoire ou persistante présentes dans certains États membres ont été jugées pertinentes. En outre, étant donné que les risques additifs potentiels de la mitoxantrone chez les patients présentant également une exposition à long terme à d'autres immunosuppresseurs ne sont pas connus, le CHMP a estimé qu'il est nécessaire de mentionner que la sécurité et l'efficacité de la mitoxantrone n'ont pas été démontrées après la prise d'autres traitements de la sclérose en plaques approuvés plus récemment.

Rubrique 4.5 - Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La plupart des énoncés sur les interactions présents dans les différents EM ont été confirmés. Par ailleurs, l'ajout du risque accru de thrombose ou d'hémorragie lors de la prise concomitante d'antagonistes de la vitamine K en cas de maladie tumorale, qui est largement décrit dans la littérature, a été jugé fondé par le CHMP. Ce dernier a également considéré que l'interaction avec les médicaments immunosuppresseurs devait être mentionnée. Dans certains États membres étaient incluses des informations supplémentaires sur l'absence d'interactions ou la présence d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

sans importance clinique; le CHMP a statué qu'il n'était pas nécessaire d'inclure ces informations dans les IP harmonisées.

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

Des informations sur l'excrétion de la mitoxantrone dans le lait maternel et la nécessité d'interrompre l'allaitement avant l'instauration du traitement étaient présentes dans tous les États membres. Les restrictions relatives à l'utilisation de mitoxantrone chez les femmes enceintes ont été harmonisées à la lumière des informations disponibles. Les informations pertinentes existantes sur les risques d'infertilité ont elles aussi été harmonisées. Des informations sur le besoin d'une contraception chez les hommes ont été ajoutées à celles déjà fournies pour les femmes; pour chacun des deux sexes, les données ont été adaptées en fonction de la demi-vie de la mitoxantrone et de la durée de vie des gamètes.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Conformément à la ligne directrice relative au RCP, et sachant qu'une confusion et une fatigue ont été rapportées avec la mitoxantrone, le CHMP a estimé qu'il convenait de mentionner que le traitement exerce une influence mineure sur ces aptitudes.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

La structure de cette rubrique a été revue d'après les lignes directrices. Le TAMM a recalculé les fréquences selon la ligne directrice relative au RCP et ajouté des détails sur les effets indésirables les plus importants. Le TAMM a été invité à discuter le bien-fondé de l'inclusion de quatre EIM qui ont été rapportés et sont répertoriés dans les IP d'autres produits contenant de la mitoxantrone. Sur la base des données fournies, il a été demandé au TAMM d'ajouter la dysgueusie dans le tableau reprenant les EIM signalés en oncologie. Le TAMM a jugé opportun de répertorier le syndrome de lyse tumorale. Le CHMP a également considéré que la note de bas de page du tableau des EIM pour la sclérose en plaques spécifiant que les événements d'aménorrhée peuvent être le signe d'une ménopause prématurée et que la relation causale entre les cas de mort subite et l'administration de mitoxantrone est incertaine devait être conservée dans les IP harmonisées.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Aucune différence significative n'a été observée dans cette rubrique du RCP des différents pays. La proposition du TAMM d'inclure les décès associés à un surdosage a été acceptée, en y ajoutant les types de toxicité observés ainsi que les actions générales recommandées.

Rubrique 5 - Propriétés pharmacologiques

La proposition du TAMM pour cette rubrique a été acceptée, en l'assortissant de modifications mineures pour la conformer au reste du RCP et d'une réorganisation des informations en tenant compte des exigences du modèle QRD. Les informations accessoires ont été supprimées afin de mettre l'accent sur les informations principales.

Autres rubriques du RCP

Les autres rubriques n'ont été que partiellement harmonisées, parce que l'on considère qu'elles doivent être adaptées dans chaque pays.

Étiquetage

Les modifications apportées au RCP ont été reportées sur l'étiquetage, mais la mise à jour de la plupart des rubriques a été laissée au soin de chaque État. Les rubriques relatives à l'identifiant unique ont été ajoutées conformément au modèle QRD actuel (daté de février 2016).

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné les divergences identifiées pour Novantrone et noms associés concernant les rubriques Indications thérapeutiques, Posologie et mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, ainsi que dans les autres rubriques du RCP, l'étiquetage et la notice;
- le comité a passé en revue les données soumises par le TAMM relatives aux essais cliniques, aux études ouvertes, aux revues et aux études publiées, ainsi qu'aux lignes directrices de consensus et fondées sur des données probantes justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit. Le comité a qui plus est tenu compte de l'avis du Groupe consultatif scientifique Neurologie (SAG Neurology) et du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).
- Le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.
- Le comité a jugé nécessaire la mise en place de mesures supplémentaires de minimisation des risques prenant la forme de matériel pédagogique facilitant l'utilisation de Novantrone et noms associés pour la sclérose en plaques. Ces mesures doivent s'inscrire dans un plan de gestion des risques.

Au vu de ce qui précède, le comité a conclu que le rapport bénéfice-risque de Novantrone et noms associés reste favorable, sous réserve du respect des conditions convenues pour les autorisations de mise sur le marché exposées à l'annexe IV, et en tenant compte des modifications approuvées des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques.

En conséquence, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Novantrone et noms associés (voir annexe I).