

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Novantrone en verwante namen (zie bijlage I)

Novantrone bevat mitoxantron, een synthetisch antineoplastisch antraceendion dat een cytocidaal effect heeft op prolifererende en niet-prolifererende gekweekte menselijke cellen, wat wijst op activiteit tegen snel prolifererende en langzaam groeiende neoplasmata. Novantrone is geïndiceerd voor volwassenen voor een aantal maligniteiten, zoals borstkanker, acute leukemie en non-hodgkin-lymfoom. Het wordt ook gebruikt ter verlichting van pijn bij prostaatkanker in combinatie met corticosteroiden. Vanwege de immunosuppressieve en immunomodulerende eigenschappen van het middel wordt mitoxantron bovendien gebruikt voor zeer actieve multipale sclerose. Novantrone en verwante namen zijn in de meeste lidstaten van de Europese Unie (EU) op de markt toegelaten in een concentraat voor oplossing van 2 mg/ml voor intraveneuze infusie. Het is ook in een aantal lidstaten goedgekeurd als concentraat voor oplossing voor injectie of oplossing voor intrapleuraal of intraperitonaal gebruik van 2 mg/ml en als concentraat voor oplossing voor injectie/infusie.

Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van het voornoemde middel (en verwante namen), kondigde de Europese Commissie aan het EMA een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatiedocumenten weg te nemen en deze uiteenlopende productinformatie in de hele EU zo te harmoniseren.

Klinische aspecten

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Er zijn op dit moment drie hoofdindicaties die zijn goedgekeurd in alle lidstaten waar Novantrone een handelsvergunning heeft, echter met verschillen in de exacte bewoordingen: behandeling van uitgezaaide borstkanker, behandeling van non-hodgkin-lymfoom, behandeling van acute myeloïde leukemie (acute niet-lymfocyttaire leukemie). Daarnaast zijn in enkele lidstaten waar Novantrone een handelsvergunning heeft indicaties opgenomen voor behandeling van hepatoom/hepatocellulair carcinoom, pijnverlichting bij patiënten met gevorderde, hormoonresistente prostaatkanker (in combinatie met corticosteroiden), vermindering van neurologische invaliditeit en klinische relapsen bij secundair (chronisch) progressieve multipale sclerose, behandeling van een blastencrisis bij (chronische) myeloïde leukemie en behandeling van acute lymfatische leukemie.

Behandeling van uitgezaaide borstkanker

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een overzicht ingediend van onderzoeken die zijn uitgevoerd met mitoxantron als monotherapie of in combinatiebehandelingen voor de behandeling van patiënten met gevorderde of uitgezaaide borstkanker. Het CHMP was van mening dat de werkzaamheid van mitoxantron in deze onderzoeken is aangetoond. Het gebruik van mitoxantron voor de behandeling van borstkanker is opgenomen in de huidige richtsnoeren voor ziekenhuizen. De aangeleverde onderzoeken omvatten merendeels patiënten met uitgezaaide borstkanker; deze patiëntenpopulatie werd dan ook aanvaard voor de geharmoniseerde indicatie.

Behandeling van non-hodgkin-lymfoom

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een overzicht ingediend van onderzoeken die zijn uitgevoerd met mitoxantron als monotherapie of in combinatiebehandelingen voor de behandeling van eerder behandelde of behandelingsnaïeve patiënten met specifieke subgroepen van NHL. Deze onderzoeken toonden de werkzaamheid aan van mitoxantron, in combinatiebehandeling, voor de behandeling van NHL. Hoewel mitoxantron niet een van de meest gebruikte chemotherapieën is bij NHL, erkende het CHMP dat het een alternatieve behandeloptie zou kunnen zijn en was het van mening dat de voorgestelde geharmoniseerde tekst aanvaardbaar is.

Behandeling van acute myeloïde leukemie

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een overzicht ingediend van onderzoeken met het middel als monotherapie en grootschalige gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken waarin mitoxantron werd gebruikt in combinatie met andere middelen en vergeleken met andere behandelingen. De huidige behandelrichtsnoeren voor AML adviseren een inductietherapie met kuren die een anthracycline (zoals mitoxantron) bevatten die drie dagen wordt toegediend en cytarabine die gedurende zeven dagen wordt toegediend. Het CHMP oordeelde dat het klinische voordeel van mitoxantron bij volwassenen was aangetoond en adviseerde het gebruik van de term acute myeloïde leukemie in plaats van acute niet-lymfocyttaire leukemie.

Remissie-inductiebehandeling van een blastencrisis bij chronische myeloïde leukemie, in een combinatiebehandeling

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft vier onderzoeken aangeleverd met mitoxantron toegediend in combinatie met andere cytostatische middelen voor de behandeling van een blastencrisis bij chronische myeloïde leukemie. Hoewel het bewijsmateriaal beperkt is, erkende het CHMP dat in bepaalde gevallen en afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts de toevoeging van mitoxantron aan combinatiebehandelingen voordeel zou kunnen opleveren voor deze patiëntenpopulatie, en aanvaardde de indicatie.

Pijnverlichting bij patiënten met gevorderde, castratieresistente prostaatkanker, in combinatie met corticosteroiden

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft verschillende fase III-onderzoeken en een fase II-onderzoek overgelegd naar het effect van mitoxantron in combinatie met corticosteroiden op pijnverlichting en algehele overleving. De gegevens duiden op een effect van mitoxantron, in combinatie met corticosteroiden, voor de verlichting van pijn bij patiënten met gevorderde castratieresistente prostaatkanker (CRPC). Er is echter geen voordeel qua algehele overleving of andere klinisch relevante eindpunten gerapporteerd. Het CHMP weet dat mitoxantron op dit moment in de klinische praktijk aan patiënten met CRPC wordt gegeven om pijnverlichting te bewerkstelligen nadat alle andere beschikbare behandelopties zijn uitgeput. Daarom is het CHMP akkoord gegaan met de voorgestelde indicatie voor CRPC wanneer het specifiek pijnverlichting betreft.

Pijnverlichting bij niet-operabel primair hepatocellulair carcinoom

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft verschillende fase II-onderzoeken en casestudies uit de literatuur overgelegd waar mitoxantron aan patiënten met HCC werd gegeven. Het CHMP concludeerde dat de geleverde bewijskracht beperkt is. In de meeste onderzoeken werd geen vergelijkingsmiddel gebruikt of bleek het vergelijkingsmiddel effectiever wanneer het wel werd gebruikt. Verder wordt mitoxantron nergens aanbevolen in behandelrichtlijnen voor hepatocellulair carcinoom. Het CHMP vond het op dit moment beschikbare bewijsmateriaal ontoereikend om het gebruik van mitoxantron bij hepatocellulair carcinoom te ondersteunen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen accepteerde dit en verwijderde de indicatie uit de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie.

Behandeling van acute lymfocyttaire leukemie

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een fase III-onderzoek en diverse ongecontroleerde fase II-onderzoeken naar inductietherapie overgelegd en ook onderzoeken naar mitoxantron in combinatiebehandelingen bij recidiverende/refractaire ALL (waaronder een onderzoek met kinderen). Het CMHP was van mening dat het overgelegde bewijsmateriaal in totaliteit onvoldoende was, met name gezien de grote heterogeniteit onder patiënten met acute leukemie. Deze indicatie is op dit moment in slechts twee lidstaten goedgekeurd en de huidige richtsnoeren voor de klinische praktijk ondersteunen het gebruik van mitoxantron bij ALL niet. Het CHMP concludeerde dan ook dat de indicatie

niet acceptabel was. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen accepteerde dit en verwijderde de indicatie uit de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie.

Behandeling van multipele sclerose (MS)

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een overzicht aangeleverd van onderzoeken met mitoxantron, waarin de patiënten hoofdzakelijk relapsing remitting en secundair progressieve multipele sclerose hadden. In de aangeleverde onderzoeken, ofschoon beperkt in aantal en in heterogene populaties, toonde mitoxantron een consistent effect op zowel relapsen als invaliditeit. De resultaten duiden op een dosis-responseffect dat ondersteunend bewijs vormt voor biologische activiteit van mitoxantron bij multipele sclerose. Rekening houdend met de risico's van cardiotoxiciteit en leukemie was het CHMP van mening dat het gebruik van mitoxantron beperkt dient te worden tot de populatie waarbij de voordelen opwegen tegen deze ernstige risico's. Het CHMP won advies in bij de wetenschappelijke adviesgroep voor neurologie om meer inzicht te krijgen in het huidige klinische gebruik van mitoxantron en een duidelijke definitie te kunnen geven van de patiëntenpopulatie die voordeel kan hebben bij deze behandeling. De wetenschappelijke adviesgroep was van mening dat mitoxantron kan worden gebruikt voor de behandeling van inflammatoire actieve multipele sclerose die gepaard gaat met een opstapeling van beperkingen wanneer geen andere behandeloptie beschikbaar is. Het CMHP volgde het advies van de wetenschappelijke adviesgroep en kwam een operationele definitie overeen voor de indicatie in de geharmoniseerde productinformatie.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een voorstel gedaan voor geharmoniseerde doseringsadviezen op basis van de doses die zijn bestudeerd in klinische onderzoeken en een algemene aanbeveling voor controle op cardiotoxiciteit bij kankerpatiënten. Voor uitgezaaide borstkanker en non-hodgkin-lymfoom werden gemeenschappelijke doseringsadviezen voorgesteld waaronder een richtsnoer voor dosisverlaging te gebruiken bij combinatietherapie en in geval van myelosuppressie. Voor acute myeloïde leukemie werden doseringsadviezen voorgesteld als monotherapie bij relapsen en in combinatie als inductie-, consolidatie- en rescuemedicatie. Er werden ook afwijkende doseringsadviezen voorgesteld voor de behandeling van een blastencrisis en prostaatkanker. Deze aanbevelingen werden toepasselijk geacht.

Voor multipele sclerose werd een flexibel doseringsschema overeengekomen teneinde de verschillende schema's in klinische onderzoeken en de klinische praktijk in de uiteenlopende lidstaten tot uitdrukking te brengen. Vanwege het dosisafhankelijke cardiotoxiciteitsrisico werd de maximale totale cumulatieve dosis beperkt tot 72 mg/m². Mede hierom werd gespecificeerd dat Novantrone niet mag worden gestart voor behandeling van multipele sclerose bij patiënten die er al eerder mee zijn behandeld. Een richtsnoer voor dosisaanpassing, op basis van beenmergsuppressie, bleef in de geharmoniseerde tekst staan om het risico op leukemie tot het uiterste te beperken. Algemene dosisverlaging voor andere ernstige toxiciteiten, waaronder de aanbeveling voor stopzetting van de behandeling in geval van toxiciteit graad 4 (WHO), werd ook geaccepteerd.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde voor alleen de toediening via intraveneuze infusie te behouden en dit werd geaccepteerd. Een verdunningsadvies en een richtsnoer voor het kiezen van de juiste aderen plus een waarschuwing tegen extravasatie, werden toereikend geacht.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De standaard contra-indicatie bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen (waaronder sulfiet, dat al in enkele lidstaten wordt genoemd) bleef in de geharmoniseerde tekst staan. Het CMHP was van mening dat mitoxantron moet worden gecontra-indiceerd voor moeders die borstvoeding geven, omdat het mogelijk teratogeen is voor mensen. Aangezien multipele sclerose geen levensbedreigende ziekte is, zou mitoxantron bovendien moeten worden gecontra-indiceerd voor de behandeling van multipele sclerose bij zwangere vrouwen.

In sommige lidstaten was Novantrone gecontra-indiceerd voor gebruik als adjuvante behandeling bij borstkanker, in verband met het mogelijke risico op leukemie. Aangezien de geharmoniseerde indicatie geldt voor de behandeling van uitgezaaide borstkanker, werd een waarschuwing in rubriek 4.4 voor het kleine risico op leukemie en het gebrek aan werkzaamheidsgegevens voor de adjuvante behandeling van borstkanker, voldoende geacht. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft ook een voorstel ingediend voor harmonisatie van een contra-indicatie die in een lidstaat geldt, namelijk immunisatie met een levend verzwakt vaccin. Het CHMP was van mening dat de wetenschappelijke basis voor deze aanbeveling zwak was en dat informatie over het vaccinatieschema beter in rubriek 4.4 en 4.5 kan worden opgenomen, in lijn met de richtsnoeren voor de klinische praktijk. Contra-indicaties voor onjuiste toedieningswegen (vanwege het risico op extravasatie) en andere contra-indicaties die in een aantal lidstaten gelden, werden ook geacht toereikender te worden belicht in passages in andere rubrieken van de productinformatie.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Naast de hierboven vermelde waarschuwingen werden waarschuwingen ten aanzien van onjuiste toedieningsweg, cardiale risico's, risico op leukemie en aanbevelingen voor beenmerg- en bloedbeeldcontrole, verminderde immunologische respons op infectie, secundair AML en MDS, met enige aanpassingen, aanvaardbaar geacht. Bij de indicatie multipele sclerose werden het cardiovasculaire risico en het risico op leukemie doorslaggevend geacht in de baten/risicoverhouding. Ze werden minutieus beoordeeld evenals de voorgestelde risicobeperkende maatregelen ter beheersing ervan. Bovendien werd door het CMHP advies ingewonnen bij de wetenschappelijke adviesgroep en het PRAC met betrekking tot de noodzaak van aanvullende risicobeperkende maatregelen. Teneinde deze risico's effectief te minimaliseren was het CMHP van mening dat de LVEF, naast beoordeling voorafgaand aan elke toediening van een dosis mitoxantron bij patiënten met multipele sclerose zoals voorgesteld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, ook jaarlijks zou moeten worden gecontroleerd tot vijf jaar na het beëindigen van de therapie en dat de maximale cumulatieve dosis niet mag worden overschreden. Bovendien moet een volledig bloedbeeld worden verkregen vóór elke dosis mitoxantron en tien dagen na elke toediening. Patiënten moeten worden geadviseerd medische hulp in te roepen als zich tekenen of symptomen voordoen, ook vijf jaar na beëindiging van de behandeling. Vanwege het risico op secundaire maligniteiten moet de baten/risicoverhouding van behandeling met mitoxantron voor de start van de behandeling worden vastgesteld. De wetenschappelijke adviesgroep en het PRAC vonden deze maatregelen toereikend en waren ook van mening dat, gezien de vele voorwaarden en het belang ervan voor een veilige toepassing van het product bij multipele sclerose, voorlichtingsmateriaal moet worden ontwikkeld en een onderzoek moet worden uitgevoerd om te waarborgen dat deze worden nagekomen. Dit voorlichtingsmateriaal en onderzoek moeten worden opgenomen in een risicobeheerplan met een bijzondere focus op het gebruik bij multipele sclerose om een consistente minimumstandaard in het risicobeheer in alle lidstaten te waarborgen. Het CMHP nam dit advies over en was van mening dat het risicobeheerplan en het voorlichtingsmateriaal als voorwaarden aan de houder van de handelsvergunning moeten worden opgelegd, gezien het belang ervan voor een veilig gebruik van het product. En het onderzoek zou in het risicobeheerplan als een klasse 3 moeten worden opgenomen.

Tot slot werden de waarschuwingen die in enkele lidstaten gelden ten aanzien van het mutageen potentieel, de mogelijke verkleuring van urine en ander weefsel, het risico op tumorlyssyndroom en anticonceptieadviezen, het risico op tijdelijke of permanente amenorroe, relevant geacht. Aangezien daarnaast de mogelijke bijkomende risico's van mitoxantron bij patiënten die langdurig ook worden blootgesteld aan andere onderdrukkers van het immuunsysteem niet bekend zijn, oordeelde het CHMP dat vermeld moet worden dat de veiligheid en werkzaamheid van mitoxantron niet zijn aangetoond na andere behandelingen voor multipele sclerose die meer recentelijk zijn goedgekeurd.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De meeste van de bestaande verklaringen over interacties in de lidstaten werden geaccepteerd. Daarnaast achtte het CHMP het verhoogde risico op trombotische complicaties en bloedingen bij

gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten in geval van tumorziekten, die uitvoerig beschreven worden in de literatuur, relevant genoeg om te worden toegevoegd. Verder werd bepaald dat melding gemaakt moet worden van de interactie met immunosuppressiva. In sommige lidstaten was aanvullende informatie opgenomen over de afwezigheid van interacties of farmacokinetische en farmacodynamische interacties zonder klinische relevantie. Dit werd niet relevant geacht voor opname in de geharmoniseerde productinformatie.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Informatie over de uitscheiding van mitoxantron in moedermelk en de noodzaak om borstvoeding te onderbreken voordat met de behandeling wordt begonnen, werd consistent in de lidstaten weergegeven. De beperkingen ten aanzien van het gebruik van mitoxantron bij zwangere vrouwen werden geharmoniseerd om alle beschikbare informatie weer te geven. Ook de beschikbare relevante informatie over de risico's op onvruchtbaarheid werd geharmoniseerd. Er werd informatie over de noodzaak van anticonceptie bij mannen toegevoegd aan de reeds opgenomen informatie voor vrouwen en beide werden aangepast met inachtneming van de halfwaardetijd van mitoxantron en de respectievelijke levensduur van mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien verwardheid en vermoeidheid bij mitoxantron zijn gemeld, oordeelde het CMHP dat genoemd moet worden dat de behandeling een geringe invloed heeft op deze vaardigheden, in lijn met de SPC-richtlijn.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Deze rubriek werd bijgewerkt volgens de richtlijnen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft de frequenties opnieuw berekend volgens de SPC-richtlijn en heeft gegevens bijgevoegd over de belangrijkste ongewenste reacties. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd gevraagd de relevantie te bespreken van opname van vier gemelde ongewenste geneesmiddelreacties die wel zijn opgenomen in de productinformatie van andere producten die mitoxantron bevatten. Op grond van de geleverde gegevens werd de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gevraagd dysgeusie toe te voegen aan de tabel met de bij oncologie gemelde ongewenste reacties. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen achtte vermelding van tumorlyssyndroom relevant. Het CHMP was ook van mening dat in de tabel van ongewenste reacties bij multipale sclerose een voetnoot in de geharmoniseerde productinformatie behouden moet blijven, met daarin vermelding dat amenorroe kan duiden op premature menopauze en dat het causale verband tussen de gevallen van plotselinge dood en toediening van mitoxantron onzeker is.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Er zijn geen significante verschillen tussen de nationale samenvattingen van de productkenmerken in deze rubriek. Het voorstel van de houder van de handelsvergunning voor opname van gemelde dodelijke gevallen bij overdosering werd aangenomen, met toevoeging van de waargenomen typen toxiciteiten en algemeen aanbevolen stappen.

Rubriek 5 – Farmacologische eigenschappen

Het voorstel van de houder van de handelsvergunning voor deze rubriek werd aanvaard, met kleine aanpassingen in overeenstemming met de rest van de samenvatting van de productkenmerken en herordening van de informatie op basis van de QRD-vereisten. Minder relevante informatie werd verwijderd om de aandacht te vestigen op de belangrijkste informatie.

Overige rubrieken van de SPC

Andere rubrieken zijn slechts gedeeltelijk geharmoniseerd, aangezien deze worden geacht nationaal te moeten worden aangepast.

Etikettering

De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd. Er werden rubrieken toegevoegd die verband hielden met het unieke identificatiekenmerk zoals in het huidige QRD-model (februari 2016).

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat:

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het comité de vastgestelde verschillen voor Novantrone en verwante namen, met betrekking tot de indicaties, dosering, contra-indicaties, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, alsmede de overige rubrieken van de SPC, de etikettering en de bijsluiter in acht heeft genomen;
- het comité de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde gegevens ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie, waaronder klinische proeven, open onderzoeken, literatuurstudies en beoordelingen, alsmede op bewijsmateriaal en consensus gebaseerde richtsnoeren, heeft beoordeeld. Daarnaast heeft het Comité het advies van de wetenschappelijke adviesgroep voor neurologie en van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking in acht genomen;
- het comité overeenstemming heeft bereikt over de harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter;
- het Comité van mening was dat extra risicobeperkende maatregelen in de vorm van voorlichtingsmateriaal voor het gebruik van Novantrone en verwante namen bij multipale sclerose noodzakelijk waren. Deze moeten worden opgenomen in een risicobeheerplan,

heeft het Comité, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van Novantrone en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen voorwaarde voor de vergunningen voor het in de handel brengen zoals uiteengezet in bijlage IV wordt aangebracht, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en andere risicobeperkende maatregelen.

Het CHMP heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Novantrone en verwante namen (zie bijlage I) aanbevolen.