

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das  
Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de Novantrone e nomes associados (ver Anexo I)

Novantrone contém mitoxantrona, um agente antineoplásico de antracenodiona sintética que possui um efeito citocida nas células humanas proliferativas e não proliferativas em cultura, o que sugere atividade contra neoplasias de proliferação rápida e de crescimento lento. Novantrone é indicado em adultos numa série de cancros, incluindo carcinoma da mama, leucemia aguda e linfoma não Hodgkin. Também é utilizado para alívio da dor no cancro da próstata em associação com corticosteroides e as suas propriedades imunossupressoras e imunomoduladoras fornecem um fundamento para o uso da mitoxantrona na esclerose múltipla fortemente ativa. Novantrone e nomes associados estão aprovados para comercialização na forma de concentrado (2 mg/ml) para solução para perfusão para uso intravenoso na maior parte dos Estados-Membros da União Europeia (UE). Também está autorizado nalguns Estados-Membros da UE na forma de concentrado (2 mg/ml) para solução injetável ou para solução para uso intrapleural ou intraperitoneal e na forma de concentrado para solução injetável/para perfusão.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros quanto à autorização do medicamento acima mencionado (e nomes associados), a Comissão Europeia notificou a Agência Europeia de Medicamentos relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional e, assim, harmonizá-las em toda a UE.

### Aspetos clínicos

#### Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Presentemente, existem três indicações principais aprovadas em todos os Estados-Membros onde Novantrone tem uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), no entanto com divergências no seu texto exato: tratamento de cancro da mama metastático, tratamento de linfoma não Hodgkin, tratamento de leucemia mieloide aguda (leucemia não linfocítica aguda). Além disso, nalguns dos Estados-Membros onde Novantrone possui uma AIM, estão incluídas indicações no tratamento de hepatoma/carcinoma hepatocelular, alívio da dor em doentes com cancro da próstata avançado resistente ao tratamento hormonal (em associação com corticosteroides), redução da incapacidade neurológica e de recidivas clínicas na esclerose múltipla secundária (crónica) progressiva, tratamento de crises blásticas na leucemia mieloide (crónica) e tratamento da leucemia linfocítica aguda.

#### Tratamento do cancro da mama metastático

O titular da AIM apresentou uma panorâmica dos estudos efetuados com mitoxantrona em monoterapia ou em regimes de associação para o tratamento de doentes com cancro da mama avançado ou metastático. O CHMP considerou que a eficácia da mitoxantrona foi demonstrada nestes estudos. O uso de mitoxantrona para o tratamento do cancro da mama está incluído nas atuais diretrizes hospitalares. Os estudos apresentados incluíram, na sua maioria, doentes com cancro da mama metastático, pelo que essa população de doentes foi considerada aceitável para a indicação harmonizada.

#### Tratamento de linfoma não Hodgkin (LNH)

O titular da AIM apresentou uma panorâmica dos estudos efetuados com mitoxantrona em monoterapia ou em regimes de associação para o tratamento de doentes com subgrupos específicos de LNH, com ou sem tratamentos anteriores. Esses estudos demonstram a eficácia da mitoxantrona, em terapia de associação, no tratamento do LNH. Apesar de a mitoxantrona não ser um dos regimes de quimioterapia mais frequentemente utilizados no LNH, o CHMP reconheceu que poderá representar uma opção de tratamento alternativa e considerou o texto harmonizado proposto aceitável.

### Tratamento da leucemia mieloide aguda

O titular da AIM apresentou uma panorâmica dos estudos efetuados nesta indicação, incluindo estudos em monoterapia e grandes estudos comparativos aleatorizados utilizando a mitoxantrona em associação com outros agentes e comparando com outros regimes. As atuais diretrizes para o tratamento da LMA recomendam uma terapia de indução com regimes que contenham uma antraciclina (como a mitoxantrona) administrada durante 3 dias e citarabina administrada durante 7 dias. O CHMP considerou demonstrado o benefício clínico da mitoxantrona em adultos e recomendou o uso do termo «leucemia mieloide aguda» em vez de «leucemia não linfocítica aguda».

### Tratamento de indução da remissão de crises blásticas na leucemia mieloide crónica, em regime de associação

O titular da AIM apresentou quatro estudos de mitoxantrona administrada em associação com outros agentes citostáticos no tratamento de uma crise blástica na leucemia mieloide crónica. Apesar de o nível de evidência ser limitado, o CHMP reconheceu que, em casos selecionados e de acordo com o critério do médico assistente, a adição de mitoxantrona a regimes de associação poderá ser benéfica para esta população de doentes e aceitou a indicação.

### Alívio da dor em doentes com cancro da próstata avançado resistente à castração, em associação com corticosteroides

O titular da AIM apresentou vários estudos de fase III e um estudo de fase II que investigaram o efeito da mitoxantrona em associação com corticosteroides no alívio da dor e na sobrevivência global. Os dados indicam um efeito da mitoxantrona, em associação com corticosteroides, para o tratamento paliativo (p. ex., alívio da dor) de doentes com cancro da próstata avançado resistente à castração (CPRC). Contudo, não foi descrito nenhum benefício a nível da sobrevivência global ou noutros parâmetros de avaliação final clinicamente relevantes. É reconhecido que a mitoxantrona é atualmente administrada na prática clínica a doentes com CPRC para conseguir a palição, após o esgotamento de outras opções de tratamento disponíveis. Por conseguinte, o CHMP concordou com a indicação proposta no CPRC destinada especificamente ao tratamento paliativo.

### Tratamento paliativo de carcinoma hepatocelular primário não ressecável

O titular da AIM apresentou vários estudos de fase II e estudos de casos relatados na literatura nos quais a mitoxantrona foi administrada a doentes com CHC. O CHMP concluiu que o nível de evidência fornecido é limitado. Na maior parte dos estudos não foi utilizado um comparador ou, quando foi utilizado um comparador, este pareceu ser mais eficaz. Além disso, a mitoxantrona não é recomendada em nenhuma diretriz de tratamento para o carcinoma hepatocelular. O CHMP considerou o nível de evidência atualmente disponível insuficiente para sustentar o uso da mitoxantrona no carcinoma hepatocelular. O titular da AIM concordou, pelo que retirou esta indicação da IM harmonizada proposta.

### Tratamento da leucemia linfocítica aguda

O titular da AIM apresentou um estudo de fase III e vários estudos de fase II não controlados na terapia de indução, bem como estudos da mitoxantrona em regimes de associação na LLA recidivante/refratária (incluindo um estudo em crianças). O CHMP foi da opinião que, globalmente, as evidências fornecidas eram insuficientes, em particular considerando a grande heterogeneidade entre os doentes com leucemia aguda. Esta indicação está atualmente autorizada em apenas dois Estados-Membros e as atuais diretrizes da prática clínica não sustentam o uso da mitoxantrona na LLA. Em conclusão, o CHMP considerou que a indicação não era aceitável. Isto foi aceite pelo titular da AIM que, por conseguinte, retirou a indicação da IM harmonizada proposta.

### Tratamento da esclerose múltipla (EM)

O titular da AIM apresentou uma panorâmica dos estudos da mitoxantrona, principalmente em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente e secundária progressiva. Nos estudos apresentados,

embora limitados em número e em populações heterogêneas, a mitoxantrona demonstrou um efeito consistente a nível das recidivas e da incapacidade. Os resultados sugeriram um efeito dose-resposta que constitui evidência de suporte da atividade biológica da mitoxantrona na esclerose múltipla. Considerando os riscos de cardiotoxicidade e leucemia, o CHMP foi da opinião que o uso da mitoxantrona deve ser limitado à população na qual os benefícios sejam superiores a estes riscos sérios. O CHMP procurou obter o parecer do grupo consultivo científico (SAG) em neurologia para ter uma percepção sobre o atual uso clínico da mitoxantrona e definir claramente a população de doentes que pode beneficiar deste tratamento. O SAG considerou que a mitoxantrona poderá ser utilizada no tratamento da esclerose múltipla inflamatória ativa associada a acumulação de incapacidade quando não estão disponíveis outras opções de tratamento. O CHMP seguiu o parecer do SAG e chegou a acordo quanto a uma definição operacional para a indicação na informação do medicamento harmonizada.

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

O titular da AIM propôs recomendações posológicas harmonizadas com base nas doses estudadas em ensaios clínicos e uma recomendação geral para a monitorização da toxicidade cardíaca em doentes oncológicos. Foram propostas recomendações posológicas comuns para o cancro da mama metastático e o linfoma não Hodgkin, incluindo orientação para redução da dose para uso na terapia de associação e no caso de mielossupressão. Para a leucemia mieloide aguda foram propostas recomendações posológicas em monoterapia nas recidivas e em associação nas terapias de indução, consolidação e resgate. Foram também propostas recomendações posológicas separadas para o tratamento de crises blásticas e do cancro da próstata. Essas recomendações foram consideradas apropriadas.

Na esclerose múltipla, foi acordado um esquema posológico flexível para refletir os esquemas utilizados em ensaios clínicos e na prática clínica nos diferentes Estados-Membros. Além disso, devido ao risco de cardiotoxicidade dependente da dose, a dose máxima cumulativa em toda a vida foi limitada a 72 mg/m<sup>2</sup>. Também por este motivo, foi especificado que Novantrone não deve ser iniciado para tratamento da esclerose múltipla em doentes que já tenham sido tratados com este medicamento. Foi mantido no texto harmonizado um guia para ajuste posológico, baseado na supressão da medula óssea, para minimizar o risco de leucemia. Foi também aceite a redução geral da dose devido a outras toxicidades graves, incluindo uma recomendação para descontinuação do tratamento em caso de toxicidade de grau 4 da OMS.

O titular da AIM propôs que apenas a administração por perfusão intravenosa fosse mantida, o que foi aceite. A recomendação relativa à diluição e a orientação relativa à escolha das veias, bem como a advertência relativa ao extravasamento, foram consideradas adequadas.

#### **Secção 4.3 – Contraindicações**

A contra-indicação padrão em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (incluindo sulfitos, como já mencionado nalguns Estados-Membros) foi mantida no texto harmonizado. O CHMP considerou que a mitoxantrona deve ser contra-indicada em mães a amamentar, pois é um potencial agente teratogénico para os seres humanos. Além disso, dado que a esclerose múltipla não é uma doença potencialmente fatal, a mitoxantrona deve ser contra-indicada no tratamento da esclerose múltipla em mulheres grávidas.

Nalguns EM, Novantrone foi contra-indicado para uso como tratamento adjuvante do cancro da mama, devido ao possível risco de leucemia. Dado que a indicação harmonizada é no tratamento do cancro da mama metastático, foi considerada suficiente uma advertência na secção 4.4 informando do pequeno risco de leucemia e da escassez de dados de eficácia no tratamento adjuvante do cancro da mama. O titular da AIM também propôs harmonizar uma contra-indicação presente num Estado-Membro contra a imunização com vacinas vivas atenuadas. O CHMP foi da opinião que a base científica para esta recomendação era fraca e que a informação relativa ao esquema de vacinação devia antes ser incluída nas secções 4.4 e 4.5, em linha com as recomendações das diretrizes de prática clínica. As contra-indicações relativas às vias de administração incorretas, devido ao risco de extravasamento e

outras contraindicações em vigor nalguns Estados-Membros foram também consideradas mais adequadamente referidas por texto noutras secções da IM.

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Para além das descritas supra, foram consideradas aceitáveis, com algumas alterações, as advertências relacionadas com a via de administração incorreta, com riscos cardíacos, risco de leucemia e recomendações de monitorização da medula óssea/hematológicas, reduzida resposta imunológica a infeções, LMA secundária e síndrome mielodisplásica. Os riscos cardiovasculares e de leucemia foram considerados fundamentais para a relação risco-benefício na indicação de esclerose múltipla e foram revistos em detalhe, bem como as medidas de minimização do risco propostas para os gerir. Além disso, o CMHP solicitou o parecer do SAG e do PRAC relativamente à necessidade de medidas de minimização do risco adicionais. Para minimizar eficazmente estes riscos, o CMHP considerou que, além da proposta do titular da AIM para avaliar a FEVE antes de cada dose de mitoxantrona em doentes com esclerose múltipla, esta também deve ser monitorizada anualmente, durante até 5 anos após o final da terapia, e a dose cumulativa máxima não deve ser excedida. Além disso, deve ser efetuado um hemograma completo antes de cada dose de mitoxantrona e 10 dias após cada administração. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas, inclusive mais de cinco anos após o final do tratamento. Além disso, devido ao risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias, a relação risco-benefício do tratamento com mitoxantrona deve ser determinada antes do início da terapêutica. Estas medidas foram consideradas adequadas pelo SAG e pelo PRAC, que consideraram ainda que, face aos numerosos requisitos e à sua importância para o uso seguro do medicamento na esclerose múltipla, devem ser desenvolvidos materiais educacionais e deve ser realizado um estudo para garantir que os materiais são respeitados. Estes devem ser incluídos num plano de gestão dos riscos (PGR), com um foco especial no uso na esclerose múltipla, para garantir um padrão mínimo consistente de gestão dos riscos nos vários Estados-Membros. O CMHP seguiu este conselho e considerou que, dada a sua importância para o uso seguro do medicamento, o PGR e os materiais educacionais devem ser impostos como uma condição para a AIM, enquanto o estudo deve ser incluído no PGR como uma categoria 3.

Por fim, as advertências relativas ao potencial mutagénico, à potencial descoloração da urina e de outros tecidos, ao risco de síndrome de lise tumoral e recomendações sobre a contraceção, bem como ao risco de amenorreia transitória ou persistente, presentes nalguns Estados-Membros, foram consideradas relevantes. Além disso, dado que não são conhecidos os potenciais riscos aditivos da mitoxantrona em doentes com exposição prolongada também a outros imunossuppressores, o CHMP foi da opinião que deve ser mencionado que a segurança e a eficácia da mitoxantrona não foram demonstradas após outros tratamentos da esclerose múltipla aprovados mais recentemente.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A maior parte das declarações existentes sobre interações nos vários Estados-Membros foi corroborada. Além disso, o CHMP considerou relevante a adição do risco trombótico ou hemorrágico aumentado com antagonistas da vitamina K concomitantes com a doença oncológica, amplamente descrito na literatura. Foi ainda considerado que a interação com medicamentos imunossuppressores deve ser mencionada. Nalguns Estados-Membros, foi incluída informação adicional sobre a ausência de interações ou interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas sem relevância clínica; isto não foi considerado relevante para ser incluído na IM harmonizada.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Nos vários Estados-Membros, foram consistentemente refletidas informações sobre a excreção da mitoxantrona no leite materno e a necessidade de interromper a amamentação antes do início do tratamento. As restrições relativas ao uso da mitoxantrona em mulheres grávidas foram harmonizadas para refletir a informação disponível. Foi também harmonizada a informação relevante disponível sobre os riscos de infertilidade. Foi adicionada informação sobre a necessidade de contraceção nos homens à já

incluída para mulheres e ambas foram ajustadas considerando a semivida da mitoxantrona e as respectivas durações dos ciclos dos gâmetas em homens e mulheres.

#### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O CMHP foi da opinião que, em linha com a norma orientadora do RCM, dado que foram notificadas confusão e fadiga com a mitoxantrona, deve ser mencionado que o tratamento tem uma pequena influência nessas capacidades.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

Esta secção foi reestruturada de acordo com as normas orientadoras. O titular da AIM recalculou as frequências de acordo com a norma orientadora do RCM e incluiu detalhes das reações adversas mais importantes. Foi pedido ao titular da AIM que discutisse a relevância da inclusão de quatro RAM, que foram notificadas e estão indicadas na IM de outros medicamentos que contêm mitoxantrona. Com base nos dados fornecidos, foi pedido ao titular da AIM que adicionasse a disgeusia na tabela que indica as RAM notificadas em oncologia. O titular da AIM considerou relevante incluir a síndrome de lise tumoral. O CHMP também considerou que, na tabela de RAM na esclerose múltipla, a nota de rodapé que especifica que os acontecimentos de amenorreia podem ser consistentes com menopausa prematura e que a relação causal entre os casos de morte súbita e a administração de mitoxantrona não é certa deve ser mantida na IM harmonizada.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Não existiam diferenças significativas entre os RCM nacionais nesta secção. A proposta do titular da AIM de incluir os casos fatais notificados com sobredosagem foi aceite com a adição dos tipos de toxicidades observados e as ações gerais recomendadas.

#### **Secção 5 – Propriedades farmacológicas**

A proposta do titular da AIM para esta secção foi aceite com pequenas alterações, em linha com o resto do RCM e a reorganização da informação tendo em consideração os requisitos do modelo QRD. Foram removidas informações de menor relevância para colocar a tónica na informação principal.

#### **Outras secções do RCM**

Outras secções foram apenas parcialmente harmonizadas, uma vez que se considerou que devem ser adaptadas a nível nacional.

#### **Rotulagem**

As alterações ao RCM foram refletidas na rotulagem de forma consistente. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional. Foram adicionadas secções relacionadas com o identificador único, em linha com o modelo QRD atual (datado de fevereiro de 2016).

#### **Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Novantrone e nomes associados no que respeita às indicações terapêuticas, posologia, contraindicações e advertências e precauções especiais de utilização, bem como às restantes secções do RCM, Rotulagem e Folheto Informativo.

- O Comit  analisou os dados apresentados pelo titular da AIM que sustentam a harmoniza o proposta da Informa o do Medicamento, incluindo ensaios clínicos, estudos sem ocultaa o, estudos e revisões da literatura publicados, bem como diretrizes baseadas na evidência e de consenso. Além disso, o Comit  considerou o parecer do grupo consultivo científico em neurologia e do Comit  de Avalia o do Risco em Farmacovigilância.
- O Comit  acordou a harmoniza o do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo.
- O Comit  considerou que eram necessárias medidas adicionais de minimiza o do risco na forma de materiais educacionais para o uso de Novantrone e nomes associados na esclerose múltipla. Essas medidas devem ser incluídas num plano de gestão dos riscos.

Face ao exposto anteriormente, o Comit  concluiu que a rela o risco-benefício de Novantrone e nomes associados permanece favorável, sob reserva da condi o acordada para as Autoriza es de Introdu o no Mercado estabelecida no Anexo IV e tendo em considera o as altera es acordadas   Informa o do Medicamento e outras medidas de minimiza o do risco.

Consequentemente, o CHMP recomenda a altera o dos termos das Autoriza es de Introdu o no Mercado para Novantrone e nomes associados (ver Anexo I).