

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Novantrone și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Novantrone conține mitoxantronă, o antracendionă sintetică cu rol de agent antineoplazic, care are un efect citolitic atât asupra celulelor umane de cultură proliferative, cât și a celor neproliferative, sugerând activitate atât asupra neoplasmelor cu proliferare rapidă, cât și a celor cu ritm de creștere scăzut. Novantrone este indicat la adulți în mai multe afecțiuni maligne, inclusiv în cancerul de sân, în leucemia acută și în limfoamele non-hodgkiniene. De asemenea, se utilizează în asocieri cu corticosteroizi pentru atenuarea durerii în cancerul de prostată, iar proprietățile sale imunosupresive și imunomodulatorii oferă o justificare pentru utilizarea mitoxantronei în formele foarte active ale sclerozei multiple. În majoritatea statelor membre ale Uniunii Europene (UE), Novantrone și denumirile asociate sunt autorizate pentru comercializare sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru administrare intravenoasă 2 mg/ml. De asemenea, în câteva state membre ale UE medicamentul este autorizat sub formă de concentrat pentru soluție injectabilă sau pentru soluție pentru administrare intrapleurală sau intraperitoneală și sub formă de concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă 2 mg/ml.

Din cauza deciziilor divergente luate la nivel național de statele membre în legătură cu autorizarea medicamentului menționat mai sus (și denumirile asociate), Comisia Europeană a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizat pe plan național și, astfel, a armonizării acestora pe teritoriul UE.

Aspecte clinice

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

În prezent există trei indicații principale, aprobate în toate statele membre în care există o autorizație de punere pe piață pentru Novantrone, dar care prezintă divergențe cu privire la formularea exactă: tratamentul cancerului de sân metastazat, tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene, tratamentul leucemiei mieloidă acute (leucemiei acute non-limfocitare). În plus, în unele state membre în care există o autorizație de punere pe piață pentru Novantrone există indicații de tratament pentru hepatom/carcinom hepatocelular, ameliorarea durerii la pacienții cu cancer de prostată avansat refractar la tratamentul hormonal (în asocieri cu corticosteroizi), reducerea invalidității neurologice și a recidivelor clinice în scleroza multiplă progresivă secundară (cronică), tratamentul crizei blastice în leucemia mieloidă (cronică) și tratamentul leucemiei limfoblastice acute.

Tratamentul cancerului de sân metastazat

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o sinteză a studiilor realizate cu mitoxantrona, în monoterapie sau în scheme de tratament combinat, pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân în stadiu avansat sau metastazat. CHMP a considerat că eficacitatea mitoxantronei a fost demonstrată în aceste studii. Utilizarea mitoxantronei pentru tratamentul cancerului de sân este inclusă în ghidurile clinice actuale. Studiile prezentate au inclus, în majoritate, pacienți cu cancer de sân metastazat; prin urmare, această populație de pacienți a fost considerată acceptabilă pentru indicația armonizată.

Tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene (NHL)

Deținătorului autorizației de punere pe piață a prezentat o sinteză a studiilor realizate cu mitoxantrona, în monoterapie sau în scheme de tratament combinat, pentru tratamentul pacienților din cadrul unor subgroupuri specifice de NHL, tratați anterior sau netratați anterior. Aceste studii au demonstrat eficacitatea mitoxantronei, în terapia combinată, pentru tratamentul NHL. Cu toate că mitoxantrona nu este unul dintre regimurile chimioterapice cel mai frecvent utilizate în NHL, CHMP a recunoscut că ea ar putea reprezenta o opțiune posibilă de tratament și a considerat formularea armonizată propusă ca fiind acceptabilă.

Tratamentul leucemiei mieloide acute (LMA)

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o sinteză a studiilor realizate în această indicație, incluzând studii în care mitoxantrona a fost utilizată în monoterapie și studii ample, randomizate, comparative, care au utilizat mitoxantrona în asociere cu alte medicamente, și comparându-le cu alte scheme de tratament. Ghidurile actuale pentru tratamentul LMA recomandă o terapie de inducție cu scheme de tratament care conțin o antraciclină (cum ar fi mitoxantrona), administrată timp de 3 zile, și citarabină administrată timp de 7 zile. CHMP a considerat că beneficiul clinic al mitoxantronei a fost demonstrat la adulți și a recomandat utilizarea termenului „leucemie mieloidă acută” în locul celui de „leucemie non-limfocitară acută”.

Tratamentul de inducere a remisiunii crizei blastice în leucemia mieloidă cronică folosind schema de tratament combinat

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat patru studii în care mitoxantrona a fost administrată în asociere cu alte citostatice în tratamentul unei crize blastice în leucemia mieloidă cronică. Deși nivelul dovezilor este redus, CHMP a recunoscut că, în anumite cazuri și în funcție de opțiunea medicului curant, adăugarea mitoxantronei la schema de tratament combinat ar putea fi benefică pentru această populație de pacienți și a acceptat indicația.

Ameliorarea durerii la pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare, în stadiu avansat, în asociere cu corticosteroizi

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat mai multe studii de fază III și un studiu de fază II care au investigat efectul mitoxantronei în asociere cu corticosteroizi asupra ameliorării durerii și a supraviețuirii globale. Datele indică faptul că mitoxantrona, în asociere cu corticosteroizii, prezintă un efect paliativ (de exemplu, ameliorarea durerii) la pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu avansat. Nu a fost raportat însă niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea globală sau alte criterii finale de evaluare relevante din punct de vedere clinic. Este recunoscut faptul că, în prezent, mitoxantrona se administrează în practica clinică pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare ca paliativ după epuizarea altor opțiuni de tratament disponibile. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu indicația propusă pentru cancerul de prostată rezistent la castrare, de medicament cu rol specific paliativ.

Paliativ pentru carcinomul hepatocelular primar nerezecabil (HCC)

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat mai multe studii de fază II și studii de caz prezentate în literatura de specialitate în care mitoxantrona a fost administrată pacienților cu HCC. CHMP a concluzionat că nivelul dovezilor furnizate este limitat. În cele mai multe dintre studii nu a fost utilizat un comparator sau, atunci când a fost utilizat, acesta a părut a fi mai eficace. În plus, mitoxantrona nu este recomandată în niciun ghid de tratament pentru carcinomul hepatocelular. CHMP a considerat că nivelul de dovezi disponibil în prezent este insuficient pentru a susține utilizarea mitoxantronei în carcinomul hepatocelular, fapt cu care deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord și, prin urmare, a retras această indicație din varianta armonizată propusă pentru informațiile referitoare la produs.

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un studiu de fază III și mai multe studii de fază II necontrolate pentru terapia de inducție, precum și studii cu mitoxantronă în scheme de tratament combinate pentru LLA recidivantă/refractară (inclusiv un studiu la copii și adolescenți). CHMP a considerat că ansamblul dovezilor furnizate este insuficient, în special ținând cont de gradul mare de eterogenitate în rândul pacienților cu leucemie acută. În prezent, această indicație este autorizată doar în două state membre, iar ghidurile de practică clinică actuale nu susțin utilizarea mitoxantronei în LLA. În concluzie, CHMP a considerat că indicația nu este acceptabilă. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu acest fapt și, prin urmare, a retras-o din varianta armonizată propusă pentru informațiile referitoare la produs.

Tratamentul sclerozei multiple (SM)

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o sinteză a studiilor cu mitoxantronă, realizate în principal pe pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă și progresivă secundară. În studiile prezentate, cu toate că au fost limitate ca număr și populațiile au fost eterogene, mitoxantrona a demonstrat un efect constant atât asupra recidivelor, cât și asupra invalidității. Rezultatele au sugerat un efect doză-răspuns care reprezintă o dovadă a activității biologice a mitoxantronei în scleroza multiplă. Având în vedere riscurile de cardiotoxicitate și de leucemie, CHMP a considerat că utilizarea mitoxantronei trebuie limitată la populația la care beneficiile sunt mai mari decât aceste riscuri majore. CHMP a solicitat opinia grupului consultativ științific (SAG) pentru neurologie în vederea obținerii unei perspective asupra utilizării clinice actuale a mitoxantronei și pentru a defini în mod clar populația de pacienți care poate obține beneficii în urma acestui tratament. SAG a considerat că mitoxantrona ar putea fi utilizată în tratamentul sclerozei multiple, forma activă inflamatorie, asociată cu accentuarea invalidității, în cazul în care nu este disponibilă nicio altă opțiune de tratament. CMHP a urmat recomandarea SAG și a aprobat o definiție operațională pentru indicația din informațiile referitoare la produs armonizate.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus recomandări armonizate privind dozele pe baza dozelor investigate în studiile clinice și a unei recomandări generale de monitorizare a toxicității cardiace la pacienții cu cancer. Au fost propuse recomandări comune privind dozele pentru cancerul de sân metastazat și pentru limfoamele non-hodgkiniene, inclusiv un ghid pentru reducerea dozei care să fie utilizat în terapia combinată și în cazul mielosupresiei. Pentru leucemia mieloidă acută au fost propuse recomandări privind dozele în monoterapia în caz de recidivă, precum și în combinație ca terapie de inducție, consolidare și salvare. De asemenea, au fost propuse recomandări separate privind dozele pentru tratamentul crizei blastice și al cancerului de prostată. Aceste recomandări au fost considerate adecvate.

În scleroza multiplă a fost aprobată o schemă de dozare flexibilă pentru a reflecta schemele utilizate în studiile clinice, precum și practicile din diferitele state membre. În plus, din cauza riscului de cardiotoxicitate dependent de doză, doza cumulată maximă pe durata vieții a fost limitată la 72 mg/m². Tot din acest motiv, s-a specificat că terapia cu Novantrone nu trebuie inițiată pentru tratamentul sclerozei multiple la pacienții care au fost deja tratați cu acest medicament. În textul armonizat a fost menținut un ghid de ajustare a dozei în funcție de supresia măduvei osoase, în scopul reducerii la minimum a riscului de leucemie. De asemenea, a fost acceptată micșorarea generală a dozei pentru alte forme grave de toxicitate, cu recomandarea întreruperii tratamentului în cazul toxicității de grad 4 OMS.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus să fie reținută numai administrarea prin perfuzie intravenoasă, propunere care a fost acceptată. Recomandarea privind diluarea și ghidul pentru alegerea venelor, precum și atenționarea privind extravazarea, au fost considerate adecvate.

Punctul 4.3 – Contraindicații

În textul armonizat a fost menținută contraindicația standard în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (inclusiv la sulfit, după cum se menționează deja în unele state membre). CMHP a considerat că mitoxantrona trebuie contraindicată la mamele care alăptează, întrucât este potențial teratogenă pentru om. În plus, întrucât scleroza multiplă nu este o boală care pune în pericol viața, mitoxantrona trebuie contraindicată în tratamentul sclerozei multiple la femeile gravide.

În unele state membre, utilizarea Novantrone a fost contraindicată ca tratament adjuvant pentru cancerul de sân, din cauza riscului posibil de leucemie. Deoarece indicația armonizată este tratamentul cancerului de sân metastazat, s-a considerat a fi suficientă introducerea unei atenționări la pct. 4.4 care să informeze cu privire la riscul scăzut de leucemie și insuficiența datelor privind eficacitatea în tratamentul adjuvant al cancerului de sân. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus armonizarea unei contraindicații existente într-un stat membru împotriva imunizării cu un vaccin cu virus

viu atenuat. CHMP a considerat că baza științifică pentru această recomandare este insuficientă și că, mai degrabă, informațiile privind schema de vaccinare trebuie incluse la pct. 4.4 și 4.5, în conformitate cu recomandările ghidurilor de practică clinică. De asemenea, s-a considerat mai adecvată formularea contraindicațiilor împotriva căilor de administrare incorecte, din cauza riscului de extravazare, și a altor contraindicații în vigoare în câteva state membre, la alte puncte din informațiile referitoare la produs.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pe lângă cele descrise mai sus, atenționările privind calea de administrare incorectă, riscurile cardiace, riscul de leucemie și recomandările de monitorizare a măduvei osoase/de monitorizare hematologică, răspunsul imunologic scăzut la infecție, LMA secundară și SMD au fost considerate acceptabile cu unele modificări. S-a considerat că riscul cardiovascular și cel de leucemie sunt esențiale pentru raportul beneficiu-risc în indicația scleroză multiplă și au fost evaluate în detaliu, împreună cu măsurile de reducere la minimum a riscurilor, propuse pentru gestionarea acestora. În plus, CMHP a solicitat opinia SAG și a PRAC cu privire la necesitatea unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. Pentru a reduce efectiv la minimum aceste riscuri, CMHP a considerat că, pe lângă propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de a evalua FEVS înainte de administrarea fiecărei doze de mitoxantronă la pacienții cu scleroză multiplă, aceasta trebuie monitorizată și anual, timp de până la 5 ani după finalizarea tratamentului, și că nu trebuie depășită doza cumulată maximă. În plus, trebuie realizată o hemoleucogramă completă înainte de administrarea fiecărei doze de mitoxantronă și la 10 zile după fiecare administrare. Pacienților trebuie să li se recomande să solicite asistență medicală dacă apar semne sau simptome, inclusiv în următorii cinci ani după finalizarea tratamentului. În plus, din cauza riscului de apariție a afecțiunilor maligne secundare, înainte de începerea terapiei cu mitoxantronă trebuie determinat raportul beneficiu-risc al acesteia. SAG și PRAC au considerat aceste măsuri ca fiind adecvate și au mai considerat că, având în vedere multitudinea cerințelor și importanța acestora pentru utilizarea în siguranță a produsului în scleroza multiplă, pentru a se asigura respectarea lor trebuie să se elaboreze materiale educaționale și să se realizeze un studiu. Acestea trebuie incluse într-un plan de management al riscurilor (PMR), cu un accent deosebit pe utilizarea în scleroza multiplă, pentru a se asigura un standard minim de gestionare a riscurilor consecvent la nivelul tuturor statelor membre. CMHP a urmat această recomandare și a considerat că, dată fiind importanța lor pentru utilizarea în siguranță a produsului, PMR și materialele educaționale trebuie impuse drept condiție pentru autorizația de punere pe piață, în timp ce studiul trebuie inclus în PMR ca activitate de categoria 3.

În sfârșit, au fost considerate relevante atenționările existente în unele state membre, referitoare la potențialul mutagen, la posibilele modificări ale culorii urinei și ale altor țesuturi, la riscul de sindrom de liză tumorală și recomandările privind contracepția, la riscul de amenoree tranzitorie sau permanentă. În plus, întrucât nu sunt cunoscute riscurile potențial aditive ale mitoxantronei la pacienții expuși pe termen lung și la alte imunosupresive, CHMP a considerat că trebuie menționat faptul că nu au fost demonstrate siguranța și eficacitatea mitoxantronei după administrarea altor tratamente pentru scleroza multiplă, aprobate mai recent.

Punctul 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Majoritatea mențiunilor existente privind interacțiunile din diversele state membre au fost susținute. În plus, CHMP a considerat relevantă adăugarea riscului trombotic sau hemoragic crescut asociat cu administrarea concomitentă a antagoniștilor vitaminei K în boala tumorală, descris pe larg în literatura de specialitate. De asemenea, s-a considerat că trebuie menționată interacțiunea cu medicamentele imunosupresive. În unele state membre au fost incluse informații suplimentare privind lipsa interacțiunilor sau privind interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice fără relevanță clinică, care nu au fost considerate relevante pentru a fi incluse în informațiile referitoare la produs armonizate.

Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Informațiile privind excreția mitoxantronei în laptele matern și necesitatea întreruperii alăptării înainte de inițierea tratamentului sunt reflectate în mod consecvent la nivelul tuturor statelor membre. Restricțiile

privind utilizarea mitoxantronei la femeile gravide au fost armonizate pentru a reflecta informațiile disponibile. Au fost armonizate, de asemenea, informațiile relevante disponibile privind riscurile de infertilitate. Informațiile privind necesitatea contracepției la bărbați au fost adăugate la cele deja existente pentru femei și ambele au fost adaptate ținând cont de timpul de înjumătățire al mitoxantronei și de durata ciclurilor gameților la bărbat și, respectiv, la femeie.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În conformitate cu ghidul privind RCP, CMHP a considerat că, deoarece au fost raportate confuzie și oboseală în asociere cu mitoxantrona, trebuie menționat faptul că tratamentul are o influență minoră asupra acestor capacități.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

Acest punct a fost restructurat în conformitate cu ghidurile. Deținătorul autorizației de punere pe piață a recalculat frecvențele în conformitate cu ghidul privind RCP și a inclus detalii privind cele mai importante reacții adverse. Deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să dezbată relevanța includerii a patru RAM, care au fost raportate și sunt enumerate în informațiile referitoare la produs ale altor medicamente care conțin mitoxantronă. Pe baza datelor furnizate, acestuia i s-a solicitat să adauge disgeuzia în tabelul care enumeră RAM raportate în domeniul oncologic. Deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat relevant să menționeze sindromul de liză tumorală. CHMP a considerat, de asemenea, că în tabelul cu RAM în scleroza multiplă din informațiile referitoare la produs armonizate trebuie păstrată nota de subsol care menționează că amenoreea poate corespunde cu menopauza prematură și că relația cauzală între cazurile de moarte subită și administrarea mitoxantronei nu este clară.

Punctul 4.9 – Supradozaj

La acest punct nu au existat diferențe semnificative între RCP-urile aprobate la nivel național. Propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de includere a cazurilor letale raportate în asociere cu supradozajul a fost acceptată cu adăugarea tipurilor de toxicitate observate și a acțiunilor recomandate în mod obișnuit.

Punctul 5 – Proprietăți farmacologice

Propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață pentru acest punct a fost acceptată cu modificări minore în concordanță cu restul RCP-ului și cu rearanjarea informațiilor ținând cont de cerințele RCD. Informațiile cu relevanță mai mică au fost eliminate pentru ca accentul să cadă pe informațiile principale.

Alte puncte din RCP

Celelalte puncte au fost armonizate doar parțial, întrucât s-a considerat că acestea trebuie adaptate la nivel național.

Etichetarea

Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, însă majoritatea punctelor au rămas să fie completate la nivel național. În conformitate cu modelul RCD actual (datat februarie 2016), au fost adăugate puncte referitoare la identificatorul unic.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât:

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;

- comitetul a analizat divergențele identificate pentru Novantrone și denumirile asociate în ceea ce privește indicațiile, dozele, contraindicațiile, atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, precum și celelalte puncte din RCP, etichetare și prospect;
- comitetul a evaluat datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în susținerea variantei armonizate propuse pentru informațiile referitoare la produs, care au inclus studii clinice, studii deschise, studii și analize publicate, precum și ghiduri bazate pe dovezi și ghiduri de consens. În plus, comitetul a analizat recomandarea grupului consultativ științific pentru neurologie și a Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență;
- comitetul a fost de acord cu armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului;
- comitetul a considerat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, sub formă de materiale educaționale privind utilizarea Novantrone și denumirile asociate în scleroza multiplă. Acestea trebuie incluse într-un plan de management al riscurilor.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Novantrone și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva condițiilor aprobate pentru autorizațiile de punere pe piață stabilite în Anexa IV și ținând cont de modificările aprobate ale informațiilor referitoare la produs și de celelalte măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Novantrone și denumirile asociate (vezi Anexa I).