

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

**Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Novantrone in povezanih imen** (glejte Prilogo I)

Zdravilo Novantrone vsebuje mitoksantron, sintetično antracendionsko antineoplastično snov, ki citocidno učinkuje na proliferacijske in neproliferacijske gojene človeške celice, kar kaže na delovanje proti hitro proliferacijskim in počasi rastočim novotvorbam. Zdravilo Novantrone je indicirano pri odraslih za zdravljenje številnih vrst malignih bolezni, med drugim karcinoma dojke, akutne levkemije in ne-Hodgkinovega limfoma. V kombinaciji s kortikosteroidi se uporablja tudi za lajšanje bolečine pri raku prostate, imunosupresivne in imunomodularne lastnosti mitoksantrona pa so razlog za njegovo uporabo pri visoko aktivni multipli sklerozi. Zdravilo Novantrone in povezana imena so kot 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje za intravensko uporabo odobrena v večini držav članic Evropske unije (EU). V nekaterih državah članicah EU je zdravilo Novantrone odobreno tudi kot 2 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje za intraplevralno ali intraperitonealno uporabo in kot koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z izdajo dovoljenja za promet z navedenim zdravilom (in povezanimi imeni), je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave neskladij med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve različnih informacij o zdravilu po vsej EU.

### Klinični vidiki

#### Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Trenutno obstajajo tri glavne indikacije, ki so odobrene v vseh državah članicah, kjer ima zdravilo Novantrone dovoljenje za promet, pri čemer pa se njihovo besedilo nekoliko razlikuje: zdravljenje metastatskega raka dojke, zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, zdravljenje akutne mieloične levkemije (akutne nelimfocitne levkemije). Poleg tega so v nekaterih državah članicah, kjer ima zdravilo Novantrone dovoljenje za promet, med indikacije vključeni tudi zdravljenje hepatoma/hepatocelularnega karcinoma, lajšanje bolečine pri bolnikih z napredujočim hormonsko odpornim rakom prostate (v kombinaciji s kortikosteroidi), zmanjševanje nevrološke invalidnosti in števila kliničnih relapsov pri sekundarni (kronični) progresivni multipli sklerozi, zdravljenje blastne krize pri (kronični) mieloični levkemiji in zdravljenje akutne limfocitne levkemije.

#### Zdravljenje metastatskega raka dojke

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil pregled študij, v katerih so bili bolniki z napredujočim ali metastatskim rakom dojke zdravljeni z mitoksantronom samim ali v kombiniranih shemah. Odbor CHMP je presodil, da je bila s temi študijami dokazana učinkovitost mitoksantrona. Uporaba mitoksantrona za zdravljenje raka dojke je del trenutnih bolnišničnih smernic. Predstavljene študije so v glavnem vključevale bolnike z metastatskim rakom dojke, zato je bila ta populacija bolnikov ocenjena kot sprejemljiva za usklajeno indikacijo.

#### Zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma (NHL)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil pregled študij, ki so bile izvedene z mitoksantronom samim ali v kombiniranih shemah za zdravljenje bolnikov s posameznimi podskupinami NHL, ki so bili predhodno zdravljeni ali pa še niso bili zdravljeni. Te študije so pokazale učinkovitost mitoksantrona pri zdravljenju NHL v kombiniranem zdravljenju. Čeprav mitoksantron ni med najpogosteje uporabljanimi kemoterapevtskimi shemami za zdravljenje NHL, je odbor CHMP menil, da bi lahko bil alternativna možnost zdravljenja, in je predlagano usklajeno besedilo ocenil kot sprejemljivo.

### Zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil pregled za to indikacijo izvedenih študij, vključno s študijami z eno samo učinkovino in velikimi randomiziranimi primerjalnimi študijami, v katerih so mitoksantron uporabili v kombinaciji z drugimi učinkovinami in primerjali z drugimi shemami. Trenutne smernice za zdravljenje AML priporočajo indukcijsko zdravljenje s shemami, pri katerih se antraciklin (npr. mitoksantron) daje tri dni in citarabin sedem dni. Odbor CHMP je presodil, da so bile klinične koristi mitoksantrona pri odraslih dokazane, in namesto izraza „akutna nelimfocitna levkemija“ priporočil uporabo izraza „akutna mieloična levkemija“.

### Indukcijsko zdravljenje blastne krize pri kronični mieloični levkemiji v kombinirani shemi

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil štiri študije, v katerih je bil mitoksantron uporabljen v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili za zdravljenje blastne krize pri kronični mieloični levkemiji. Čeprav je stopnja dokazov nizka, je odbor CHMP ugotovil, da bi v izbranih primerih in po presoji lečečega zdravnika dodatek mitoksantrona h kombiniranim shemam tej populaciji bolnikov lahko koristil, in sprejel indikacijo.

### Lajšanje bolečine pri bolnikih z napredovalim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, v kombinaciji s kortikosteroidi

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil več študij III. faze in študijo II. faze, v katerih je preučeval učinek mitoksantrona v kombinaciji s kortikosteroidi na lajšanje bolečine in skupni čas preživetja. Podatki kažejo, da je mitoksantron v kombinaciji s kortikosteroidi učinkovit pri lajšanju simptomov (npr. lajšanju bolečine) pri bolnikih z napredovalim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (KORP). Niso pa poročali o podaljšanju preživetja ali koristnem vplivu na druge klinično pomembne izide. Znano je, da se mitoksantron v trenutni klinični praksi daje bolnikom s KORP z namenom lajšanja simptomov po izčrpanju drugih razpoložljivih možnosti zdravljenja. Odbor CHMP je zato soglašal s predlagano indikacijo za lajšanje simptomov pri KORP.

### Lajšanje simptomov pri neresektabilnem primarnem hepatocelularnem karcinomu

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil več študij II. faze in študij primerov, objavljenih v literaturi, pri katerih so mitoksantron dajali bolnikom s hepatocelularnim karcinomom. Odbor CHMP je zaključil, da je stopnja dokazov nizka. Primerjalno zdravilo v večini študij ni bilo uporabljeno oziroma se je zdelo učinkovitejše, kadar je bilo uporabljeno. Poleg tega mitoksantrona ne priporočajo nobene smernice za zdravljenje hepatocelularnega karcinoma. Odbor CHMP je stopnjo trenutno razpoložljivih dokazov ocenil kot nezadostno, da bi bilo mogoče podpreti uporabo mitoksantrona pri hepatocelularnem karcinomu, kar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejel in je zato to indikacijo umaknil iz predlaganih usklajenih informacij o zdravilu.

### Zdravljenje akutne limfocitne levkemije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil študijo III. faze in več nenadzorovanih študij II. faze v zvezi z indukcijskim zdravljenjem ter študije, v katerih je bil mitoksantron uporabljen v kombiniranih shemah pri relapsni/refraktorni ALL (vključno s študijo pri otrocih). Po mnenju odbora CHMP v celoti gledano predloženi dokazi, zlasti ob upoštevanju velike heterogenosti bolnikov z akutno levkemijo, niso bili zadostni. Ta indikacija je trenutno odobrena le v dveh državah članicah, uporabe mitoksantrona pri ALL pa tudi ne podpirajo trenutne smernice za klinično prakso. Odbor CHMP je tako zaključil, da indikacija ni sprejemljiva. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je to sprejel in indikacijo umaknil iz predlaganih usklajenih informacij o zdravilu.

### Zdravljenje multiple skleroze (MS)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil pregled študij mitoksantrona, predvsem pri bolnikih z relapsno-remitentno in sekundarno progresivno multiplo sklerozo. V predloženih študijah, ki so bile po številu in heterogenosti populacij sicer omejene, se je mitoksantron dosledno izkazal kot učinkovit za

zdravljenje relapsov in zmanjševanje invalidnosti. Rezultati so nakazali odziv (učinek) v odvisnosti od odmerka, kar je podkrepilo dokaze o biološkem delovanju mitoksantrona pri multipli sklerozi. Ob upoštevanju tveganja za kardiotsičnost in levkemijo je odbor CHMP menil, da mora biti uporaba mitoksantrona omejena na populacije, pri katerih bi koristila odtehtale ta resna tveganja. Odbor CHMP se je za nasvet obrnil na znanstveno svetovalno skupino za nevrologijo, da bi dobil vpogled v trenutno klinično uporabo mitoksantrona in jasno opredelil populacijo bolnikov, ki bi ji to zdravljenje lahko koristilo. Znanstvena svetovalna skupina je presodila, da bi se mitoksantron lahko uporabljal pri vnetno aktivni multipli sklerozi, povezani z napredovanjem invalidnosti, pri kateri ni na voljo nobena druga možnost zdravljenja. Odbor CHMP je upošteval nasvet znanstvene svetovalne skupine in podal soglasje k operativni opredelitvi za to indikacijo v usklajenih informacijah o zdravilu.

#### **Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajena priporočila za odmerjanje na osnovi odmerkov, ki so jih preučevali v kliničnih preizkušanjih, in splošno priporočilo o spremljanju kardiotsičnosti pri bolnikih z rakom. Predlagana so bila skupna priporočila o odmerjanju za metastatski rak dojke in ne-Hodgkinov limfom, vključno z navodili za zmanjševanje odmerka pri kombiniranem zdravljenju in ob mielosupresiji. Za akutno mieloično levkemijo so bila predlagana priporočila o odmerjanju pri samostojni uporabi pri relapsih in v kombinaciji v indukcijskem, konsolidacijskem in rešilnem zdravljenju. Ločena priporočila o odmerjanju so bila predlagana tudi za zdravljenje blastne krize in raka prostate. Ta priporočila so bila ocenjena kot primerna.

Pri multipli sklerozi je bil zaradi upoštevanja shem odmerjanja v kliničnih preizkušanjih in praks v različnih državah članicah sprejet dogovor o fleksibilni shemi odmerjanja. Poleg tega je bil zaradi odmerka odvisnega tveganja za kardiotsičnost največji vseživljenjski kumulativni odmerek omejen na 72 mg/m<sup>2</sup>. Tudi zato je bilo določeno, da se zdravilo Novantrone ne sme uvesti pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so bili z njim že zdravljeni. Da bi se zmanjšalo tveganje za levkemijo, so v usklajenem besedilu ostala navodila za prilagoditev odmerjanja na podlagi supresije kostnega mozga. Sprejeto je bilo tudi splošno znižanje odmerka pri drugi resni toksičnosti, vključno s priporočilom, da se zdravljenje v primeru toksičnosti 4. stopnje po lestvici SZO prekine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se ohrani le dajanje z intravensko infuzijo, kar je bilo sprejeto. Priporočilo o redčenju in navodilo za izbiro ven ter opozorilo o ekstrasvazaciji so bili ocenjeni kot primerni.

#### **Poglavje 4.3 – Kontraindikacije**

V usklajenem besedilu je ostala standardna kontraindikacija pri preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov (tudi sulfid, kot je bilo v nekaterih državah članicah že omenjeno). Odbor CHMP je presodil, da mora biti mitoksantron kontraindiciran pri doječih materah, saj je potencialni humani teratogen. Poleg tega mora biti mitoksantron kontraindiciran pri zdravljenju multiple skleroze v nosečnosti, saj multipla skleroza ni življenjsko nevarna bolezen.

V nekaterih državah članicah je bilo zdravilo Novantrone kontraindicirano pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke zaradi potencialnega tveganja za levkemijo. Ker je zdravljenje metastatskega raka dojke usklajena indikacija, se je opozorilo v poglavju 4.4 o majhnem tveganju za levkemijo in pomanjkanju podatkov o učinkovitosti pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke štelo za zadostno. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal tudi uskladitev kontraindikacije pri imunizaciji z živim oslabljenim cepivom v eni od držav članic. Odbor CHMP je presodil, da je znanstvena osnova za to priporočilo šibka in da bi morali biti podatki o programu cepljenja v skladu s priporočili smernic za klinično prakso podani v poglavjih 4.4 in 4.5. Tudi za kontraindikacijo za nepravilne poti uporabe zaradi tveganja ekstrasvazacije in za druge kontraindikacije v nekaterih državah članicah je bilo ocenjeno, da jih je primerneje obravnavati v drugih poglavjih informacij o zdravilu.

#### **Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Poleg opisanih opozoril so bila z nekaterimi spremembami kot sprejemljiva ocenjena opozorila v zvezi z nepravilno potjo uporabe, tveganji za srce, tveganjem za levkemijo, priporočila o spremljanju kostnega mozga/hematološkem spremljanju, zmanjšanem imunskem odzivu na okužbo, sekundarnih AML in MDS. Kot ključna za razmerje med tveganji in koristmi pri indikaciji za multiplo sklerozo so bila prepoznana in natančno pregledana kardiovaskularna tveganja in tveganja za levkemijo, pri čemer so bile za njihovo obvladovanje predlagane tudi dejavnosti za zmanjševanje tveganja. Poleg tega se je odbor CHMP za nasvet o potrebi po dodatnih dejavnostih za zmanjševanje tveganja obrnil na znanstveno svetovalno skupino in odbor PRAC. Da bi učinkovito zmanjšal ta tveganja, je odbor CHMP presodil, da je treba pri bolnikih z multiplo sklerozo LVEF meriti ne le pred vsakim odmerkom mitoksantrona, kot je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ampak tudi vsako leto vsaj še pet let po končanem zdravljenju, poleg tega pa se ne sme preseči največji kumulativni odmerek. Pred vsakim odmerkom mitoksantrona in 10 dni po njem je treba tudi pregledati celotno krvno sliko bolnika. Bolnikom je treba svetovati, da v primeru pojava znakov ali simptomov poiščejo zdravniško pomoč, tudi če je od konca zdravljenja preteklo že več kot pet let. Poleg tega je treba zaradi tveganja za razvoj sekundarnih malignih bolezni pred začetkom zdravljenja z mitoksantronom določiti razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja. Ti ukrepi so bili po mnenju znanstvene svetovalne skupine in odbora PRAC, ki sta obravnavala tudi številne zahteve in njihov pomen za varno uporabo zdravila pri multipli sklerozi, zadostni. Za zagotovitev upoštevanja teh zahtev je treba pripraviti izobraževalno gradivo in izvesti študijo. To je treba vključiti v načrt za obvladovanje tveganj (RMP), s posebnim poudarkom na uporabi pri multipli sklerozi, da bi se v vseh državah članicah zagotovil dosleden minimalni standard obvladovanja tveganj. Odbor CHMP je temu nasvetu sledil in presodil, da morata biti zaradi svojega pomena za varno uporabo zdravila RMP in izobraževalno gradivo pogoj za imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, študijo pa je treba v RMP vključiti kot kategorijo 3.

Kot ustrezna so bila ocenjena v nekaterih državah članicah uporabljana opozorila o mutagenem potencialu, potencialnem obarvanju urina in tkiv, tveganju za sindrom tumorske lize in priporočila o kontracepciji ter tveganju za prehodno ali trajno amenorejo. Poleg tega je odbor CHMP menil, da je treba omeniti, da varnost in učinkovitost mitoksantrona po uvedbi v zadnjem času odobrenih metod za zdravljenje multiple skleroze nista bili dokazani, saj ni znano, ali so pri bolnikih, ki so dolgotrajno izpostavljeni tudi drugim imunosupresivom, z mitoksantronom povezana potencialna aditivna tveganja.

#### **Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Podprta je bila večina v državah članicah obstoječih stavkov o interakcijah. Poleg tega je odbor CHMP presodil, da je smiselno dodati opozorilo o povečanem trombotičnem in hemoragičnem tveganju pri sočasni uporabi antagonistov vitamina K in prisotnosti tumorske bolezni. Ocenjeno je bilo tudi, da mora biti omenjena interakcija z imunosupresivnimi zdravili. Za v nekaterih državah članicah vključene dodatne podatke o odsotnosti interakcij ali farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcijah brez kliničnega pomena je bilo ocenjeno, da jih v usklajene informacije o zdravilu ni smiselno vključiti.

#### **Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje**

Informacija o izločanju mitoksantrona z materinim mlekom in o tem, da je treba z dojenjem pred začetkom zdravljenja prenehati, je bila v državah članicah dosledno prisotna. Omejitve uporabe mitoksantrona pri nosečnicah so bile usklajene tako, da so odražale razpoložljive informacije. Usklajene so bile tudi ustrezne razpoložljive informacije o tveganjih za neplodnost. Poleg informacije, da je potrebna kontracepcija pri ženskah, je bila dodana tudi informacija o potrebi po kontracepciji pri moških, obe pa sta bili posodobljeni na podlagi podatkov o razpolovni dobi mitoksantrona in dolžinah gametnega ciklusa pri moških in ženskah.

#### **Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Odbor CHMP je ocenil, da je treba v skladu s smernico o povzetku glavnih značilnosti zdravila omeniti, da mitoksantron blago vpliva na te sposobnosti, saj so pri njegovi uporabi poročali o zmedenosti in utrujenosti.

#### **Poglavje 4.8 – Neželeni učinki**

To poglavje je bilo preoblikovano v skladu s smernicami. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ponovno izračunal pogostnosti po smernici o povzetku glavnih značilnosti zdravila in vključil podrobnosti o najpomembnejših neželenih učinkih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, naj obravnava smiselnost vključitve štirih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri drugih zdravilih, ki vsebujejo mitokstantron, in ki so navedeni v informacijah o teh zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil na osnovi predloženih podatkov naprošen, naj v preglednico neželenih učinkov, o katerih so poročali v onkologiji, doda disgevizijo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ocenil, da je v preglednico smiselno vključiti sindrom tumorske lize. Odbor CHMP je presodil tudi, da je treba v usklajenih informacijah o zdravilu v preglednici neželenih učinkov pri multipli sklerozi pustiti opombo, v kateri je navedeno, da lahko pojav amenoreje nakazuje prezgodnjo menopavzo in da vzročno razmerje med primeri nenadne smrti in dajanjem mitoksantrona ni pojasnjeno.

#### **Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje**

V tem poglavju ni bilo večjih razlik med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila. Predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s poročili o primerih smrti pri prevelikem odmerjanju, je bil sprejet, pri čemer so bili dodani opažene vrste toksičnosti in splošni priporočeni ukrepi.

#### **Poglavje 5 – Farmakološke lastnosti**

Predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bil sprejet z manjšimi spremembami v skladu s preostalim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in prerazporeditvijo informacij z upoštevanjem zahtev za pregled kakovosti dokumentov. Manj pomembne informacije so bile odstranjene, da bi izpostavili glavne informacije.

#### **Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila**

Druga poglavja so bila usklajena samo delno, saj je treba besedilo v njih sprejeti na nacionalni ravni.

#### **Označevanje**

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, vendar je treba večino poglavij dopolniti na nacionalni ravni. V skladu s trenutno predlogo za pregled kakovosti dokumentov (objavljeno februarja 2016) so bila dodana poglavja, povezana z edinstveno oznako.

#### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je upošteval ugotovljene razlike za zdravilo Novantrone in povezana imena za indikacije, odmerjanje, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe ter preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor je pregledal podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s kliničnimi preizkušanji, odprtimi študijami,

objavljenimi študijami, pregledi in na dokazih temelječimi ter soglasno sprejetimi smernicami. Poleg tega je odbor upošteval nasvet znanstvene svetovalne skupine za nevrologijo in Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance;

- odbor je soglašal z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor je ocenil, da so za uporabo zdravila Novantrone in povezanih imen pri multipli sklerozi potrebne dodatne dejavnosti za zmanjševanje tveganja v obliki izobraževalnega gradiva. Te je treba vključiti v načrt za obvladovanje tveganj.

Glede na navedeno je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Novantrone in povezanih imen še naprej ugodno, ob upoštevanju dogovorjenega pogoja za dovoljenja za promet z zdravilom, opredeljenega v Prilogi IV, in ob upoštevanju dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu in drugih dejavnosti za zmanjševanje tveganja.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Novantrone in povezanimi imeni (glejte Prilogo I).