

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Novantrone och associerade namn (se bilaga I)

Novantrone innehåller mitoxantron, ett syntetiskt antracenedionpreparat mot cancer som har en celldödande effekt mot både prolifererande och icke-prolifererande odlade humana celler, vilket tyder på aktivitet mot snabbt prolifererande och långsamväxande cancertyper. Novantrone är avsett för behandling av vuxna vid flera olika maligna sjukdomar såsom bröstcancer, akut leukemi och non-Hodgkins lymfom. Det används även i kombination med kortikosteroider för att lindra smärta vid prostatacancer. Dess immunsuppressiva och immunmodulerande egenskaper motiverar också användning av mitoxantron vid högaktiv multipel skleros. Novantrone och associerade namn är godkända för försäljning i de flesta av EU:s medlemsstater som 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, för intravenöst bruk. Det är också godkänt i ett fåtal EU-länder som 2 mg/ml koncentrat till injektionsvätska, lösning, eller lösning för intrapleural eller intraperitoneal användning, samt som koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

På grund av de varierande nationella beslut som fattats av medlemsstaterna om godkännande av ovanstående produkt (och associerade namn) underrättade Europeiska kommissionen EMA om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnaderna mellan de nationellt godkända produktinformationerna och på så vis harmonisera de olika produktinformationerna inom EU.

Kliniska aspekter

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Det finns i nuläget tre godkända huvudindikationer i alla medlemsstater där Novantrone är godkänt för försäljning, som dock har skiftande ordalydelser: behandling av metastaserande bröstcancer, behandling av non-Hodgkins lymfom, behandling av akut myeloisk leukemi (akut icke-lymfatisk leukemi). Dessutom är indikationer för behandling av hepatom/levercellskarcinom, smärtlindring för patienter med avancerad, hormonresistent prostatacancer (i kombination med kortikosteroider), reducering av neurologisk funktionsnedsättning och kliniskt återfall vid sekundär (kronisk) progressiv multipel skleros, behandling av blastkris vid (kronisk) myeloisk leukemi och behandling av akut lymfatisk leukemi inkluderade i vissa medlemsstater där Novantrone är godkänt för försäljning.

Behandling av metastaserande bröstcancer

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade en översikt över studier med mitoxantron som ensam substans eller som kombinationsbehandling för behandling av patienter med framskriden eller metastaserande bröstcancer. CHMP ansåg att mitoxantrons effekt hade påvisats i dessa studier. Användning av mitoxantron för behandling av bröstcancer ingår i nu gällande sjukhusriktlinjer. De studier som lades fram berörde främst patienter med metastaserande bröstcancer och denna patientgrupp ansåg därför kunna godkännas som en harmoniserad indikation.

Behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL)

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade en översikt över studier med mitoxantron som ensam substans eller som kombinationsbehandling för behandling av patienter med specifika undergrupper av NHL, med eller utan tidigare behandling. I dessa studier påvisades mitoxantrons effekt som kombinationsterapi för behandling av NHL. Även om mitoxantron inte är en av de oftast använda kemoterapiregimerna vid NHL ansåg CHMP att det kunde utgöra en

alternativ behandlingsmöjlighet och att den föreslagna harmoniserade ordalydelsen kunde godkännas.

Behandling av akut myeloisk leukemi

Innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat in en översikt över studier utförda med denna indikation, både studier med mitoxantron som ensam substans och stora randomiserade jämförande studier där mitoxantron använts i kombination med andra medel och jämförts med andra behandlingar. Nu gällande riktlinjer för behandling av AML rekommenderar induktionsbehandling med en antracyklin (t.ex. mitoxantron) administrerad under tre dagar och cytarabin administrerad under sju dagar. CHMP beaktade den kliniska nyttan av mitoxantron som påvisats hos vuxna och rekommenderade att termen akut myeloisk leukemi skulle användas i stället för akut icke-lymfatisk leukemi.

Remissions-/induktionsbehandling av blastkris vid kronisk myeloisk leukemi, i en kombinationsregim

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade fyra studier av mitoxantron administrerat i kombination med andra cytostatika för behandling av blastkris vid kronisk myeloisk leukemi. Även om det endast finns begränsade belägg ansåg CHMP att tillägget av mitoxantron till kombinationsregimerna i vissa fall, efter bedömning av behandlande läkare, kunde vara till nytta för patientgruppen och godkände därför indikationen.

Smärtlindring för patienter med avancerad, kastrationsresistent prostatacancer, i kombination med kortikosteroider

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in flera fas III-studier och en fas II-studie där man undersökt effekten av mitoxantron i kombination med kortikosteroider på smärtlindring och total överlevnad. Resultaten visar att mitoxantron, i kombination med kortikosteroider, har en palliativ effekt (t.ex. smärtlindring) på patienter med avancerad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC). Ingen nytta vad gäller total överlevnad eller andra kliniskt relevanta effektmått har dock rapporterats. Mitoxantron används i dag i klinisk praxis till patienter med CRPC för dess palliativa effekt, när alla andra tillgängliga behandlingsmöjligheter har uttömts. CHMP godkände därför den föreslagna indikationen vid CRPC, då behandlingen är avsedd för palliativ vård.

Palliativ vård av icke-operabelt primärt levercellskarcinom

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade flera fas II-studier och fallstudier från litteraturen där patienter med levercellskarcinom hade behandlats med mitoxantron. CHMP drog slutsatsen att det endast finns begränsade belägg för effekt. I de flesta studierna användes inget jämförelseläkemedel, och i de fall ett jämförelseläkemedel hade använts verkade det ha bättre effekt. Mitoxantron rekommenderas inte heller i några behandlingsriktlinjer för levercellskarcinom. CHMP ansåg att det i nuläget finns otillräckliga bevis till stöd för användning av mitoxantron vid levercellskarcinom. Innehavaren av godkännandet för försäljning accepterade detta och tog därför bort denna indikation från den föreslagna harmoniserade produktinformationen.

Behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL)

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en fas III-studie och flera okontrollerade fas II-studier av induktionsbehandling, liksom studier av mitoxantron i kombinationsbehandlingar vid recidiverande/refraktär ALL (även en studie på barn). CHMP ansåg att de belägg som presenterades var otillräckliga, i synnerhet som patienter med akut leukemi utgör en mycket heterogen grupp. Denna indikation är i nuläget endast godkänd i två medlemsstater och gällande kliniska riktlinjer stöder inte användning av mitoxantron vid ALL. Sammanfattningsvis fann CHMP

att indikationen inte kunde godtas. Innehavaren av försäljning accepterade detta och tog därför bort den från den föreslagna harmoniserade produktinformationen.

Behandling av multipel skleros (MS)

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade en översikt över studier av mitoxantron, främst av patienter med recidiverande remitterande och sekundär progressiv multipel skleros. Även om de presenterade studierna var begränsade i antal och innehöll heterogena populationer, uppvisade mitoxantron en konsekvent effekt på återfall och även på funktionsnedsättning. Resultaten tyder på en dos-respons-effekt som ger belägg för en biologisk verkan hos mitoxantron vid multipel skleros. Med tanke på riskerna för kardiotoxicitet och leukemi, ansåg CHMP att mitoxantron endast skulle användas i den patientgrupp där nyttan överväger dessa allvarliga risker. CHMP sökte stöd av den vetenskapliga rådgivande gruppen (SAG) för neurologi för att få veta mer om hur mitoxantron används kliniskt i dag och definiera vilken patientgrupp som kan ha nytta av behandlingen. Den rådgivande gruppen ansåg att mitoxantron kunde användas för behandling av inflammatorisk aktiv multipel skleros med tilltagande funktionsnedsättning, när inga andra behandlingsalternativ finns. CHMP följde den vetenskapliga rådgivande gruppens råd och samtyckte till en definition av denna indikation i den harmoniserade produktinformationen.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog harmoniserade doseringsrekommendationer baserade på de doser som studerats i kliniska prövningar och en allmän rekommendation om övervakning av kardiotoxicitet hos cancerpatienter. Samma doseringsrekommendationer föreslogs för metastaserande bröstcancer och non-Hodgkins lymfom, med riktlinjer för dosminskning vid kombinationsbehandling och vid eventuell myelosuppression. För akut myeloid leukemi föreslogs dosrekommendationer vid användning som enda substans vid återfall och i kombinationsbehandling vid induktions-, konsoliderings- och salvagebehandling. Skilda doseringsrekommendationer föreslogs också för behandling av blastkris och prostatacancer. Dessa rekommendationer ansågs vara lämpliga.

För multipel skleros beslutades om ett flexibelt doseringsschema som motsvarar de som användes i kliniska prövningar och i praktiken i de olika medlemsstaterna. Med tanke på den dosberoende risken för kardiotoxicitet begränsades dessutom den högsta sammanlagda livstidsdosen till 72 mg/m². Av denna anledning bestämdes också att Novantrone inte skulle sättas in vid multipel skleros hos patienter som redan har behandlats med läkemedlet. En dosjusteringsguide, baserad på benmärgssuppression, behölls i den harmoniserade texten för att minimera risken för leukemi. En allmän dossänkning vid andra allvarliga toxiska reaktioner antogs också, med rekommendationen att sätta ut behandlingen vid toxicitet av WHO-grad 4.

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att enbart administrering via intravenös infusion skulle bibehållas, vilket accepterades. Spädningsrekommendation och vägledning för val av ven, liksom en varning för extravasation, ansågs vara tillräckligt.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Den vanliga kontraindikationen avseende överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av innehållsämnen (även sulfit, något som redan nämns i en del medlemsstater) bibehölls i den harmoniserade texten. CHMP ansåg att mitoxantron skulle kontraindiceras för ammande kvinnor, eftersom det är en potentiell teratogen för människa. Eftersom multipel skleros inte är en livshotande sjukdom bör mitoxantron dessutom kontraindiceras för behandling av multipel skleros hos gravida kvinnor.

I vissa medlemsstater var Novantrone kontraindicerat som adjuvant behandling av bröstcancer, med tanke på den möjliga risken för leukemi. Eftersom den harmoniserade indikationen är behandling av metastaserande bröstcancer, bedömdes en varning i avsnitt 4.4 om en liten risk för leukemi och om bristen på effektdata för adjuvant behandling av bröstcancer, vara tillräckligt. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog också att en kontraindikation mot vaccination med levande försvagat vaccin, som fanns i en medlemsstat, skulle harmoniseras. CHMP ansåg att den vetenskapliga grunden till denna rekommendation var alltför svag och att information om vaccinationsscheman hellre borde läggas till i avsnitt 4.4 och 4.5, som praktiska kliniska rekommendationer. Kontraindikationer mot felaktig administreringsväg på grund av risken för extravasation och andra kontraindikationer som finns i några medlemsstater ansågs också passa bättre i andra avsnitt av produktresumén.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Förutom de som beskrivits ovan, ansågs varningar om felaktig administreringsväg, kardiella risker, risk för leukemi och rekommendationer för benmärgs-/hematologiska kontroller, försämrat immunologiskt svar vid infektioner, sekundär AML och MDS vara acceptabla efter vissa ändringar. Den kardiovaskulära risken och leukemirisken ansågs viktiga för nytta-riskförhållandet vid multipel skleros och granskades i detalj, liksom de riskminimeringsåtgärder som föreslogs för att hantera dessa. CHMP vände sig dessutom till SAG och PRAC gällande eventuella ytterligare riskminimeringsåtgärder. För att verkligen kunna minimera dessa risker för patienter med multipel skleros ansåg CHMP att man skulle kontrollera LVEF årligen i upp till 5 år efter behandlingens slut och att den högsta sammanlagda dosen inte skulle överskridas, detta gällande i tillägg till förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning om att kontrollera LVEF före varje dos mitoxantron. Dessutom ska komplett blodstatus tas före varje dos mitoxantron och 10 dagar efter varje dos. Patienterna ska uppmanas att söka vård vid tecken eller symtom under behandlingen och under 5 år efter behandlingens slut. På grund av risken för sekundära maligniteter ska dessutom nytta-riskförhållandet för mitoxantronbehandlingen bedömas innan behandlingen påbörjas. Dessa åtgärder ansågs tillräckliga av SAG och PRAC, som vidare övervägde det stora antalet krav och vikten av dessa för säker användning av produkten vid multipel skleros, och fann att utbildningsmaterial skulle tas fram och en studie utföras för att kontrollera att de efterlevs. Dessa ska ingå i riskhanteringsplanen (RMP) med särskilt fokus på användningen vid multipel skleros för att säkerställa en lägsta standard för riskhanteringen i samtliga medlemsstater. CHMP följde rådet och ansåg att med tanke på hur viktiga riskhanteringsplanen och utbildningsmaterialet är för läkemedlets säkerhet skulle dessa utgöra ett villkor för godkännandet för försäljning och studien ingå i riskhanteringsplanen som en kategori 3.

Varningar gällande den mutagena potentialen, möjlig missfärgning av urin och andra vävnader, risken för tumörlyssyndrom, preventivmedelsrekommendationer samt risken för övergående eller kvarstående amenorré, som finns i en del medlemsstater, ansågs vara relevanta. Eftersom de potentiella tillkommande riskerna med mitoxantron för patienter som långtidsexponeras även för andra immunsuppressiva medel är okända, ansåg CHMP att man skulle nämna att säkerheten och effekten hos mitoxantron inte hade visats efter andra behandlingar av multipel skleros som godkänts mera nyligen.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De flesta av de befintliga uppgifterna om interaktioner i de olika medlemsstaterna godkändes. CHMP ansåg dessutom att den ökade risken för trombos eller blödning vid samtidig behandling med vitamin K-antagonister vid tumörsjukdom, som ofta beskrivits i litteraturen, var relevant och borde läggas till. Vidare ansåg man att interaktion med immunsuppressiva läkemedel skulle nämnas. I en del medlemsstater finns ytterligare information om frånvaron av interaktioner eller

farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner, vilka inte hade klinisk relevans och inte ansågs behövas i den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

I alla medlemsstater fanns information om utsöndring av mitoxantron i bröstmjolk och att amning måste avbrytas innan behandlingen inleds. Restriktionerna för användning av mitoxantron till gravida kvinnor harmoniserades för att återspegla befintlig information. Relevant information om risken för infertilitet harmoniserades också. Information om nödvändigheten av preventivåtgärder hos män lades till den som redan fanns för kvinnor. Båda anpassades med tanke på mitoxantrons halveringstid och gametcyklernas längd hos män och kvinnor.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom förvirring och trötthet har rapporterats med mitoxantron ansåg CHMP, i linje med riktlinjerna för produktresuméer, att det bör nämnas att behandlingen har en mindre effekt på dessa förmågor.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Detta avsnitt omstrukturerades i enlighet med riktlinjerna. Innehavaren av godkännandet för försäljning gjorde en ny beräkning av frekvensen enligt riktlinjerna för produktresuméer och lade till uppgifter om de viktigaste biverkningarna. Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads att redogöra för behovet av att inkludera fyra biverkningar som har rapporterats och ingår i produktinformationen till andra mitoxantroninnehållande produkter. Baserat på inlämnade data ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att lägga till dysgeusi i tabeller över läkemedelsbiverkningar som rapporterats vid cancerbehandling. Innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg att tumörylssyndrom borde redovisas. CHMP ansåg även, när det gäller tabellen över biverkningar vid multipel skleros, att fotnoten som specificerar att amenorré kan vara en prematur menopaus och att orsakssambandet mellan plötsliga dödsfall och mitoxantronbehandling är osäkert, ska finnas kvar i den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Inga skillnader av betydelse mellan de nationella produktresuméerna fanns i detta avsnitt. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att dödsfall som rapporterats vid överdosering skulle ingå. Detta accepterades med tillägg av vilka typer av toxiska reaktioner som observerats och generella åtgärder som rekommenderas.

Avsnitt 5 – Farmakologiska egenskaper

Förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning för detta avsnitt godtogs med mindre ändringar som stämde överens med övriga delar av produktresumén samt ändrad ordning på informationen efter gällande QRD-krav. Information av mindre betydelse togs bort för att i stället fokusera på de viktigare uppgifterna.

Övriga avsnitt av produktresumén

Övriga avsnitt har bara delvis harmoniserats eftersom det ansågs att dessa bör anpassas nationellt.

Märkning

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs genomgående i märkningen, men de flesta avsnitt lämnades orörda för nationell anpassning. Avsnitt som rörde den unika identitetsbeteckningen lades till i enlighet med gällande QRD-mall (daterad februari 2016).

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsförfarandet enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Novantrone och associerade namn vad gäller indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, samt de återstående avsnitten av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Kommittén har granskat de uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen, såsom kliniska prövningar, öppna studier, litteraturstudier och granskningar samt evidensbaserade och samstämmiga riktlinjer. Kommittén har dessutom beaktat råden från den vetenskapliga rådgivande gruppen för neurologi och från PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel).
- Kommittén godkände harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Kommittén bedömde att ytterligare riskminimeringsåtgärder i form av utbildningsmaterial om Novantrone och associerade namn för behandling av multipel skleros var nödvändigt. Dessa bör ingå i en riskhanteringsplan.

Med tanke på det ovanstående beslutade CHMP att nytta-riskförhållandet för Novantrone och associerade namn är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännande för försäljning som beskrivs i bilaga IV och de överenskomna ändringarna av produktinformationen, samt övriga riskminimeringsåtgärder, genomförs.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning av Novantrone och associerade namn (se bilaga I).