

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne
for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Novantrone og relaterede navne (jf. bilag I)

Novantrone indeholder mitoxantron, et syntetisk antineoplastisk anthracenedion, der har cytocid virkning på både prolifererende og ikke-prolifererende kulturer af humane celler som tegn på aktivitet mod hurtigt prolifererende og langsomtvoksende neoplasmer. Novantrone er indiceret hos voksne med en række maligniteter, herunder brystkræft, akut leukæmi og non-Hodgkins lymfom. Det anvendes desuden til smertelindring ved prostatakræft i kombination med kortikosteroider, og mitoxantrons immunsuppressive og immunmodulerende egenskaber giver grundlag for dets anvendelse ved højaktiv multipel sklerose. Novantrone og relaterede navne er godkendt til markedsføring som et koncentrat til infusionsvæske, 2 mg/ml, opløsning til intravenøs brug, i de fleste EU-medlemsstater. I enkelte EU-medlemsstater er det desuden godkendt som koncentrat, 2 mg/ml, til injektionsvæske, opløsning, eller injektionsvæske til intrapleuralt eller intraperitoneal anvendelse, og som koncentrat til injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning.

På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af ovenstående produkt (og relaterede navne), anmeldte Europa-Kommissionen en officiel indbringelse til Det Europæiske Lægemiddelagentur i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at få ophævet divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed få produktinformationerne harmoniseret i EU.

Kliniske aspekter

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Der er på nuværende tidspunkt tre hovedindikationer, som er godkendt i alle de medlemsstater, hvor Novantrone har markedsføringstilladelse, dog med divergencer i den eksakte ordlyd: behandling af metastatisk brystkræft, behandling af non-Hodgkins lymfom og behandling af akut myeloid leukæmi (akut ikke-lymfatisk leukæmi). I nogle af de medlemsstater, hvor Novantrone har markedsføringstilladelse, omfatter indikationerne desuden behandling af hepatom/hepatocellulært karcinom, smertelindring ved fremskreden hormonresistent prostatakræft (i kombination med kortikosteroider), reduktion af neurologisk funktionsnedsættelse og kliniske recidiver ved sekundær (kronisk) progressiv multipel sklerose, behandling af blastkrise ved (kronisk) myeloid leukæmi og behandling af akut lymfatisk leukæmi.

Behandling af metastatisk brystkræft

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde en oversigt over undersøgelser udført med mitoxantron alene eller i kombinationsregimer til behandling af fremskreden eller metastatisk brystkræft. CHMP fandt virkningen af mitoxantron påvist i disse undersøgelser. Anvendelsen af mitoxantron til behandling af brystkræft indgår i gældende hospitalsretningslinjer. De forelagte undersøgelser omfattede for størstedelen patienter med metastatisk brystkræft; denne patientgruppe anses derfor for acceptabel til den harmoniserede indikation.

Behandling af non-Hodgkin's lymfom (NHL)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde en oversigt over undersøgelser udført med mitoxantron som monoterapi eller i kombinationsregimer til behandling af bestemte undergrupper af NHL hos tidligere behandlede eller behandlingsnaive patienter. Disse undersøgelser godtgør virkningen af mitoxantron ved kombinationsbehandling af NHL. Skønt mitoxantron ikke hører til de oftest anvendte kemoterapeutika ved NHL, anerkendte CHMP, at det kan udgøre en alternativ behandlingsmulighed, og fandt den foreslåede harmoniserede ordlyd acceptabel.

Behandling af akut myeloid leukæmi

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt en oversigt over undersøgelser udført ved denne indikation, herunder undersøgelser med monoterapi og store, randomiserede, sammenlignende undersøgelser, hvor mitoxantron er anvendt i kombination med andre midler og sammenlignet med andre behandlingsregimer. I de nuværende retningslinjer for behandling af AML anbefales induktionsbehandling med regimer, der indeholder et antracyclin (såsom mitoxantron) administreret i tre dage, og cytarabin administreret i 7 dage. CHMP fandt den kliniske fordel ved mitoxantron godtgjort hos voksne, og anbefalede anvendelse af betegnelsen akut myeloid leukæmi frem for akut ikke-lymfatisk leukæmi.

Remissionsinduktion til behandling af blastkrise ved kronisk myeloid leukæmi, i kombinationsregimer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde fire undersøgelser af mitoxantron administreret i kombination med andre cytostatika til behandling af blastkrise ved kronisk myeloid leukæmi. Skønt der er tale om begrænset evidens, anerkendte CHMP, at mitoxantron i udvalgte tilfælde og efter den behandelende læges afgørelse kan tilføjes kombinationsregimer og være til fordel for denne patientgruppe, og accepterede indikationen.

Smertelindring ved fremskreden kastrationsresistent prostatakarcin, i kombination med kortikosteroider

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde flere fase III-undersøgelser og en fase II-undersøgelse af virkningen af mitoxantron i kombination med kortikosteroider på smertelindring og samlet overlevelse. Dataene godtgør en virkning af mitoxantron i kombination med kortikosteroider til palliativ behandling af fremskreden kastrationsresistent prostatakarcin (CRPC). Der er dog ikke beskrevet nogen fordel i total overlevelse eller andre klinisk relevante endepunkter. Det anerkendes, at mitoxantron på nuværende tidspunkt gives i klinisk praksis ved CRPC, når andre foreliggende behandlingsmuligheder er udtømt. CHMP godkendte derfor den foreslåede indikation ved CRPC med palliativ virkning som specifikt formål.

Palliativ behandling af ikke-resektabelt primært hepatocellulært karcinom

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde flere fase II-undersøgelser og case-undersøgelser fra litteraturen, hvor mitoxantron blev administreret ved hepatocellulært karcinom. CHMP konkluderede, at den forelagte evidens er begrænset. I størstedelen af undersøgelserne er der intet sammenligningspræparat, og når et sådant er anvendt, syntes det at være mere effektivt. Desuden anbefales mitoxantron ikke i nogen behandlingsretningslinjer til hepatocellulært karcinom. CHMP fandt, at der på nuværende tidspunkt var utilstrækkelig evidens som grundlag for anvendelse af mitoxantron ved hepatocellulært karcinom, hvilket indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede og derfor slettede denne indikation fra den foreslåede harmoniserede produktinformation.

Behandling af akut lymfatisk leukæmi

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en fase III-undersøgelse og flere ukontrollerede fase II-undersøgelser ved induktionsterapi samt undersøgelser af mitoxantron i kombinationsregimer ved recidiverende/refraktær akut lymfatisk leukæmi (herunder en undersøgelse hos børn). CHMP fandt den samlede forelagte evidens utilstrækkelig, navnlig i betragtning af den store heterogenitet af patienterne med akut leukæmi. Denne indikation er aktuelt kun godkendt i to medlemsstater, og de nuværende retningslinjer for klinisk praksis støtter ikke anvendelse af mitoxantron ved akut lymfatisk leukæmi. Som konklusion anså CHMP indikationen for uacceptabel. Dette blev accepteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som derfor slettede indikationen fra den foreslåede harmoniserede produktinformation.

Behandling af multipel sklerose (MS)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en oversigt over undersøgelser af mitoxantron, hovedsagelig hos patienter med recidiverende/remitterende og sekundær progressiv multipel sklerose.

De forelagte undersøgelser var begrænsede i antal og omfattede heterogene populationer, men viste samstemmende virkning af mitoxantron på recidiver og på udviklingen af invaliditet. Resultaterne tydede på en dosis-responsvirkning, som er støttende evidens for den biologiske aktivitet af mitoxantron ved multipel sklerose. I betragtning af risiciene for kardiotoxicitet og leukæmi fandt CHMP, at anvendelsen af mitoxantron bør begrænses til den population, hos hvilken fordelene overstiger disse alvorlige risici. CHMP søgte rådgivning hos den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende neurologi for at få indblik i den nuværende kliniske anvendelse af mitoxantron og klart definere den patientgruppe, der kan have fordel af behandlingen. Den videnskabelige rådgivende gruppe fandt, at mitoxantron kan tænkes anvendt til behandling af inflammatorisk aktiv multipel sklerose forbundet med tiltagende invaliditet, når ingen anden behandlingsmulighed foreligger. CHMP fulgte rådet fra den videnskabelige rådgivende gruppe og vedtog en operationel definition af indikationen til den harmoniserede produktinformation.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog harmoniserede dosisbefalinger baseret på de doser, der er anvendt i de kliniske undersøgelser, og en generel anbefaling om at overvåge kardiotoxicitet hos kræftpatienter. Der blev foreslået fælles dosisbefalinger for metastatisk brystkræft og non-Hodgkins lymfom, herunder anvisninger for dosisreduktion ved kombinationsbehandling og i tilfælde af knoglemarvsdepression. Til akut myeloid leukæmi blev der foreslået dosisbefalinger for monoterapi ved recidiver og kombinationsanvendelse til induktionsbehandling, konsoliderende behandling og redningsbehandling. Der blev ligeledes foreslået særskilte dosisbefalinger til behandling af blastkrise og prostatakræft. Disse anbefalinger blev fundet passende.

Til multipel sklerose godkendtes en fleksibel dosisplan for at afspejle dem, der er anvendt i de kliniske undersøgelser og den kliniske praksis i de forskellige medlemsstater. På grund af den dosisafhængige risiko for kardiotoxicitet blev den maksimale kumulative livstidsdosis desuden begrænset til 72 mg/m². Af samme grund blev det specificeret, at initiering af behandling med Novantrone ved multipel sklerose ikke bør finde sted hos patienter, der i forvejen er behandlet med det. I den harmoniserede tekst bibeholdtes en dosisjusteringsvejledning baseret på knoglemarvsdepression for at minimere risikoen for leukæmi. Ligeledes godkendtes en generel dosisnedsættelse ved anden alvorlig toksicitet, herunder en anbefaling om at seponere behandlingen ved WHO-toksicitet grad 4.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at kun administration ved intravenøs infusion skulle bibeholdes, hvilket blev godkendt. Anbefalingen om fortynding og vejledningen i valg af vener samt advarslen om ekstravasation blev anset for hensigtsmæssige.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

I den harmoniserede tekst opretholdtes de sædvanlige kontraindikationer ved hypersensitivitet over for det aktive stof eller nogen af hjælpestofferne (herunder sulfit, som allerede nævnes i nogle medlemsstater). CHMP fandt, at mitoxantron bør kontraindiceres hos kvinder, der ammer, da det er potentielt teratogent for mennesker. Da multipel sklerose ikke er en livstruende sygdom, bør mitoxantron desuden være kontraindiceret til behandling af multipel sklerose hos gravide kvinder.

I nogle medlemsstater var Novantrone kontraindiceret til anvendelse som adjuverende behandling ved brystkræft på grund af den mulige risiko for leukæmi. Da den harmoniserede indikation er behandling af metastatisk brystkræft, fandtes det tilstrækkeligt med en advarsel i punkt 4.4 om den lille risiko for leukæmi og de sparsomme data vedrørende virkning ved adjuverende behandling af brystkræft. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog desuden at harmonisere kontraindikationen, der findes i én medlemsstat, ved immunisering med levende, svækket vaccine. CHMP fandt, at det videnskabelige grundlag for denne anbefaling var svagt, og at oplysninger om vaccinationsplan snarere bør indgå i punkt 4.4 og 4.5 på linje med anbefalingerne i retningslinjerne for klinisk praksis. Kontraindikationerne vedrørende ukorrekte administrationsveje, der er begrundet i risikoen for ekstravasation, og andre kontraindikationer, der er gældende i enkelte medlemsstater, blev ligeledes anset for at være bedre omhandlet i andre punkter af produktinformationen.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ud over ovennævnte advarsler blev advarslerne om ukorrekt administrationsvej, kardiale risici, risikoen for leukæmi og anbefalingerne for overvågning af knoglemarv/hæmatologi, nedsat immunreaktion på infektion, sekundær akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom anset for acceptable med visse ændringer. Den kardiovaskulære risiko og risikoen for leukæmi fandtes afgørende for benefit/risk-forholdet ved indikationen multipel sklerose og blev gennemgået detaljeret, hvilket ligeledes gælder de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger til at håndtere disse risici. CHMP konsulterede derudover den videnskabelige rådgivende gruppe og PRAC vedrørende behovet for supplerende risikominimeringsforanstaltninger. For effektivt at minimere disse risici fandt CHMP, at der hos patienter med multipel sklerose ud over vurdering af venstre ventrikels uddrivningsfraktion før hver dosis af mitoxantron som foreslået af markedsføringstilladelseindehaveren også bør foretages årlig kontrol indtil 5 år efter afslutning af behandlingen, og at den maksimale kumulative dosis ikke bør overskrides. Desuden bør der foretages en komplet blodtælling før hver dosis af mitoxantron og 10 dage efter hver administration. Patienterne bør instrueres om at søge lægehjælp ved opståen af tegn eller symptomer, også ud over fem år efter behandlingens afslutning. På grund af risikoen for at udvikle sekundære maligniteter bør risk/benefit-forholdet for behandling med mitoxantron desuden bestemmes før initiering af behandlingen. Disse foranstaltninger blev anset for hensigtsmæssige af den videnskabelige rådgivende gruppe og af PRAC, som desuden fandt, at der i betragtning af de talrige krav og deres betydning for sikker anvendelse af produktet ved multipel sklerose bør udarbejdes informationsmateriale og foretages en undersøgelse for at sikre, at kravene overholdes. Disse krav bør indgå i en risikostyringsplan med særligt fokus på anvendelsen ved multipel sklerose for at sikre en ensartet minimumstandard for håndtering af risiciene i medlemsstaterne. CHMP fulgte dette råd og fandt, at markedsføringstilladelsen skulle gøres betinget af risikostyringsplanen og informationsmaterialet på grund af betydningen heraf for sikker anvendelse af produktet, og at undersøgelsen skulle indgå i risikostyringsplanen som kategori 3.

Endelig blev nogle medlemsstaters advarsler om mutagent potentiale, potentiel misfarvning af urin og andre væv og om risikoen for tumorlysesyndrom, anbefalinger om antikonception samt advarsel om risikoen for forbigående eller blivende amenoré fundet relevante. Eftersom man ikke kender de potentielle yderligere risici ved mitoxantron for patienter, der langtidseksponeres for andre immunsuppressive, fandt CHMP, at det bør nævnes, at sikkerheden og virkningen af mitoxantron ikke er godtgjort siden den efterfølgende godkendelse af andre midler mod multipel sklerose.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De fleste af de eksisterende angivelser vedrørende interaktioner i medlemsstaterne fik tilslutning. CHMP fandt det desuden relevant at tilføje den fra litteraturen velkendte forhøjede risiko for trombose eller hæmoragi ved samtidig brug af vitamin K-antagonister ved tumorsygdomme. Derudover blev det fundet, at interaktionen med immunsuppressive lægemidler bør nævnes. I nogle medlemsstater indgik der desuden oplysninger om manglende interaktioner eller farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner uden klinisk relevans. Dette fandtes ikke relevant at medtage i den harmoniserede produktinformation.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Oplysninger om udskillelsen af mitoxantron i brystmælk og nødvendigheden af at afbryde amning før initiering af behandlingen var samstemmende afspejlet i medlemsstaterne. Begrænsningerne for anvendelsen af mitoxantron hos gravide kvinder blev harmoniseret for at afspejle de foreliggende oplysninger. Også relevante oplysninger om risiciene for infertilitet blev harmoniseret. Oplysninger om behovet for antikonception hos mænd blev tilføjet til dem, der i forvejen var medtaget for kvinder, og begge blev justeret i henhold til halveringstiden af mitoxantron og den respektive længde af gametogenesen hos mænd og kvinder.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CHMP fandt, at det i betragtning af beskrivelserne af konfusion og træthed med mitoxantron bør nævnes, at behandlingen kun har minimal indflydelse på denne evne, hvilket er i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer.

Afsnit 4.8 – Bivirkninger

Dette punkt blev omstruktureret i henhold til retningslinjerne. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretog en ny beregning af hyppighederne i henhold til retningslinjerne for produktresuméer og medtog detaljer om de vigtigste bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at drøfte relevansen af at medtage fire bivirkninger, som er beskrevet og opført i produktinformationen for andre produkter, der indeholder mitoxantron. På grundlag af de forelagte data blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at tilføje dysgeusi til listen over bivirkninger, der beskrives i onkologien. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt det relevant at opføre tumorlysesyndrom. CHMP fandt desuden, at der i tabellen over bivirkninger ved multipel sklerose fortsat bør være en fodnote om, at hændelser med amenoré kan være ensbetydende med præmatur menopause, og at det harmoniserede produktresumé fortsat bør nævne, at der er usikkerhed om årsagssammenhængen mellem tilfældene af pludseligt dødsfald og administration af mitoxantron.

Punkt 4.9 – Overdosering

Der blev ikke fundet væsentlige forskelle mellem de nationale produktresuméer i dette punkt. Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om at medtage de fatale tilfælde, der er indberettet ved overdosering, blev godkendt med tilføjelse af de iagttagne former for toksicitet og de anbefalede generelle tiltag.

Punkt 5 – Farmakologiske egenskaber

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til dette punkt blev godkendt med mindre ændringer på linje med resten af produktresuméet og med tilpasning af oplysningerne under hensyntagen til QRD-kravene. Mindre relevante oplysninger blev slettet for at fokusere på de vigtigste oplysninger.

Andre punkter i produktresuméet

Andre punkter er kun delvis harmoniseret, da de bør tilpasses nationalt.

Mærkning

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, dog blev de fleste afsnit overladt til national udarbejdelse. Der blev tilføjet afsnit vedrørende den unikke identifikator på linje med den gældende QRD-skabelon (dateret februar 2016).

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Eftersom:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Novantrone og relaterede navne hvad angår indikationer, dosering, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt de øvrige punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- udvalget gennemgik de af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte data til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen, herunder kliniske undersøgelser, åbne undersøgelser, publicerede undersøgelser, oversigtsartikler samt evidens- og konsensusbaserede

retningslinjer. Udvalget tog desuden rådgivningen fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende neurologi og Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering i betragtning,

- udvalget vedtog harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- udvalget fandt, at det var behov for supplerende risikominimeringsforanstaltninger i form af oplysningsmateriale til anvendelse af Novantrone og relaterede navne ved multipel sklerose. Disse bør indgå i risikostyringsplanen.

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder Novantrone og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af gennemførelsen af de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelse, der fremgår af bilag IV, og under hensyntagen til de vedtagne ændringer af produktinformationen samt øvrige risikominimeringsforanstaltninger,

anbefalede CHMP ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse for Novantrone og relaterede navne (se bilag I).