

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Novantrone e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Novantrone contiene mitoxantrone, un agente antineoplastico di sintesi appartenente al gruppo degli antracenedioni che ha un effetto citotossico sulle cellule umane in coltura proliferanti e non proliferanti. Ciò fa supporre un'attività del medicinale contro le neoplasie a proliferazione rapida e quelle a crescita lenta. Novantrone è indicato negli adulti in una serie di neoplasie maligne che includono il carcinoma della mammella, la leucemia acuta e il linfoma non-Hodgkin. È usato inoltre in associazione con corticosteroidi per alleviare il dolore nel cancro della prostata, e le sue proprietà immunosoppressive e immunomodulanti forniscono una giustificazione per l'uso di mitoxantrone nella sclerosi multipla ad elevata attività. Novantrone e le denominazioni associate sono approvati per la commercializzazione sotto forma di concentrato 2 mg/ml per soluzione per infusione per uso endovenoso nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione europea (UE). In alcuni Stati membri dell'UE è autorizzato anche sotto forma di concentrato 2 mg/ml per soluzione iniettabile o soluzione per uso intrapleurico o intraperitoneale e sotto forma di concentrato per soluzione iniettabile/per infusione.

A causa delle divergenze nelle decisioni nazionali adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione del succitato prodotto (e delle denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare dette divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale e quindi di armonizzarle in tutta l'UE.

Aspetti clinici

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Attualmente esistono tre indicazioni principali, approvate in tutti gli Stati membri nei quali Novantrone ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, che tuttavia presentano differenze nell'esatta formulazione: trattamento del carcinoma della mammella metastatico, trattamento del linfoma non-Hodgkin, trattamento della leucemia mieloide acuta (leucemia non linfocitica acuta). Inoltre, in alcuni degli Stati membri in cui Novantrone ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, sono incluse indicazioni per il trattamento dell'epatoma/del carcinoma epatocellulare, per il sollievo del dolore nei pazienti affetti da cancro della prostata ormonorefrattario in stadio avanzato (in associazione con corticosteroidi), per la riduzione della disabilità neurologica e delle ricadute cliniche nella sclerosi multipla secondaria progressiva (cronica), per il trattamento della crisi blastica in leucemia mieloide (cronica) e per il trattamento della leucemia linfocitica acuta.

Trattamento del carcinoma della mammella metastatico

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una sintesi degli studi eseguiti con mitoxantrone come agente singolo o in regimi di combinazione per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella metastatico o in stadio avanzato. Il CHMP ha ritenuto che in questi studi l'efficacia di mitoxantrone sia stata dimostrata. L'uso di mitoxantrone per il trattamento del carcinoma della mammella è incluso nelle attuali linee guida ospedaliere. Gli studi presentati includevano prevalentemente pazienti affetti da carcinoma della mammella metastatico, pertanto questa popolazione di pazienti è stata considerata accettabile per l'indicazione armonizzata.

Trattamento del linfoma non-Hodgkin (NHL)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una sintesi degli studi eseguiti con mitoxantrone come agente singolo o in regimi di combinazione per il trattamento di pazienti affetti da specifici sottogruppi di NHL mai trattati o già trattati in precedenza. Questi studi dimostrano l'efficacia di mitoxantrone, in regime di combinazione, nel trattamento del NHL. Sebbene il mitoxantrone non sia uno degli agenti chemioterapici utilizzati con maggiore frequenza nel NHL, il CHMP ha riconosciuto che

potrebbe rappresentare un'opzione alternativa di trattamento e ha ritenuto accettabile la formulazione armonizzata proposta.

Trattamento della leucemia mieloide acuta

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una sintesi degli studi eseguiti in questa indicazione, che comprende studi relativi all'impiego come agente singolo e ampi studi comparativi randomizzati nei quali mitoxantrone è stato usato in associazione con altri agenti e confrontato con altri regimi. Le attuali linee guida per il trattamento della leucemia mieloide acuta raccomandano una terapia di induzione con regimi contenenti un'antraciclina (come il mitoxantrone) somministrata per 3 giorni e citarabina somministrata per 7 giorni. Il CHMP ha valutato i benefici clinici che mitoxantrone ha dimostrato negli adulti e ha raccomandato l'impiego dell'espressione leucemia mieloide acuta invece di leucemia acuta non-linfocitica.

Trattamento di induzione della remissione della crisi blastica nella leucemia mieloide cronica, in regime di combinazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato quattro studi relativi alla somministrazione di mitoxantrone in associazione con altri agenti citostatici per il trattamento di una crisi blastica nella leucemia mieloide cronica. Sebbene il livello degli elementi di prova sia limitato, il CHMP ha riconosciuto che, in casi selezionati e a discrezione del medico curante, l'aggiunta di mitoxantrone a regimi di combinazione potrebbe giovare a questa popolazione di pazienti, e ha accettato l'indicazione.

Sollievo del dolore nei pazienti affetti da cancro della prostata resistente alla castrazione in stadio avanzato, in associazione con corticosteroidi

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato vari studi di fase III e uno studio di fase II che hanno valutato l'effetto di mitoxantrone in associazione con corticosteroidi sul sollievo del dolore e sulla sopravvivenza globale. I dati indicano che mitoxantrone, in associazione con corticosteroidi, è efficace nel sollievo del dolore nei pazienti affetti da cancro della prostata resistente alla castrazione (CRPC) in stadio avanzato. Tuttavia, non sono stati riportati benefici in termini di sopravvivenza globale o in altri endpoint clinicamente rilevanti. È riconosciuto che mitoxantrone è attualmente somministrato nella prassi clinica a scopo palliativo a pazienti affetti da CRPC, dopo che sono state tentate le altre opzioni terapeutiche disponibili. Pertanto il CHMP concorda con l'indicazione proposta nel CRPC specificamente a scopo palliativo.

Trattamento palliativo del carcinoma epatocellulare primario non resecabile

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato vari studi di fase II e casi clinici riportati in letteratura nei quali mitoxantrone è stato somministrato a pazienti affetti da carcinoma epatocellulare. Il CHMP ha concluso che il livello degli elementi di prova è limitato. Nella maggior parte degli studi non è stato impiegato un trattamento di confronto o, nei casi in cui è stato utilizzato, è sembrato più efficace. Inoltre, il mitoxantrone non è raccomandato in nessuna delle linee guida per il carcinoma epatocellulare. Il CHMP ha ritenuto il livello degli elementi di prova attualmente disponibili non sufficiente a supportare l'impiego di mitoxantrone nel carcinoma epatocellulare. La decisione è stata accettata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che ha pertanto eliminato questa indicazione dall'armonizzazione delle informazioni sul prodotto proposta.

Trattamento della leucemia linfocitica acuta

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato uno studio di fase III e vari studi non controllati di fase II nella terapia di induzione, nonché studi relativi all'impiego di mitoxantrone in regimi di combinazione nella leucemia linfocitica acuta recidivante/refrattaria (incluso uno studio sui bambini). Il CHMP era dell'opinione che gli elementi di prova presentati fossero nel complesso insufficienti, in particolare considerando l'ampia eterogeneità dei pazienti affetti da leucemia acuta. Questa indicazione è attualmente autorizzata solo in due Stati membri e le attuali linee guida per la pratica clinica non supportano l'uso di mitoxantrone nella leucemia linfocitica acuta. In conclusione, il

CHMP ha considerato l'indicazione inaccettabile. La decisione è stata accettata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che ha pertanto eliminato questa indicazione dall'armonizzazione delle informazioni sul prodotto proposta.

Trattamento della sclerosi multipla

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una sintesi degli studi relativi a mitoxantrone, principalmente in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente e secondaria progressiva. Negli studi presentati, sebbene di numero limitato e in popolazioni eterogenee, mitoxantrone ha dimostrato un'efficacia coerente in termini di ricadute e disabilità. I risultati suggeriscono una relazione dose-risposta che costituisce un elemento a supporto dell'attività biologica di mitoxantrone nella sclerosi multipla. Considerando il rischio di cardiotoxicità e leucemia, il CHMP ritiene che l'uso di mitoxantrone debba essere riservato ai pazienti nei quali i benefici sarebbero superiori a tali gravi rischi. Il CHMP ha chiesto la consulenza del SAG in neurologia per ottenere informazioni sull'attuale uso clinico di mitoxantrone e definire chiaramente la popolazione di pazienti che può trarre giovamento da questo trattamento. Il SAG ha valutato che mitoxantrone potrebbe essere usato nel trattamento della sclerosi multipla con infiammazione in fase attiva associata all'accumulo di disabilità, laddove non siano disponibili altre opzioni terapeutiche. Il CHMP ha seguito il parere del SAG e ha concordato una definizione operativa per l'indicazione nelle informazioni sul prodotto armonizzate.

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto raccomandazioni di dosaggio armonizzate basate sulle dosi valutate nelle sperimentazioni cliniche e una raccomandazione generale per il monitoraggio della tossicità cardiaca nei pazienti oncologici. Sono state proposte raccomandazioni per il dosaggio comuni per il carcinoma della mammella metastatico e il linfoma non-Hodgkin, comprendenti indicazioni sulla riduzione della dose per l'impiego in regimi di combinazione e in caso di mielosoppressione. Per la leucemia mieloide acuta, sono state proposte raccomandazioni per il dosaggio di mitoxantrone come agente singolo nelle recidive e in regimi di combinazione come terapia di induzione, consolidamento e salvataggio. Sono state proposte raccomandazioni di dosaggio separate anche per il trattamento della crisi blastica e del cancro della prostata. Queste raccomandazioni sono state ritenute adeguate.

Nella sclerosi multipla è stato concordato uno schema di dosaggio flessibile, in modo da rispecchiare quelli usati nella sperimentazione e nella pratica clinica nei diversi Stati membri. Inoltre, a causa del rischio dose-dipendente di cardiotoxicità, la dose cumulativa massima nel corso della vita è stata fissata a 72 mg/m². Per lo stesso motivo, è stato specificato che nei pazienti che sono già stati trattati con Novantrone non si dovrebbe iniziare un trattamento della sclerosi multipla con tale medicinale. Nel testo armonizzato sono state mantenute le indicazioni per l'adeguamento del dosaggio in base alla soppressione del midollo osseo allo scopo di ridurre al minimo il rischio di leucemia. È stata accettata anche una riduzione generale della dose per altri tipi di tossicità grave, inclusa la raccomandazione di interrompere il trattamento in caso di tossicità di grado 4 secondo i criteri OMS.

La proposta di mantenere solo la somministrazione tramite infusione endovenosa, formulata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stata accettata. Le raccomandazioni per la diluizione e le indicazioni sulla scelta delle vene, nonché le avvertenze relative all'extravasazione, sono state considerate adeguate.

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

La controindicazione standard in caso di ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti (incluso il solfito, già menzionato in alcuni Stati membri) è stata mantenuta nel testo armonizzato. Il CHMP ha ritenuto che mitoxantrone dovesse essere controindicato nelle donne in allattamento, poiché è un potenziale teratogeno umano. Inoltre, poiché la sclerosi multipla non è una patologia potenzialmente mortale, mitoxantrone dovrebbe essere controindicato per il trattamento della sclerosi multipla nelle donne in gravidanza.

In alcuni Stati membri l'uso di Novantrone come trattamento adiuvante per il carcinoma della mammella era controindicato, a causa del possibile rischio di leucemia. Poiché l'indicazione armonizzata è per il trattamento del carcinoma della mammella metastatico, è stata considerata sufficiente un'avvertenza nel paragrafo 4.4 che informa del basso rischio di leucemia e della scarsità di dati sull'efficacia nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche proposto di armonizzare una controindicazione presente in uno Stato membro che riguarda l'immunizzazione con un vaccino vivo attenuato. Il CHMP era dell'opinione che il fondamento scientifico per questa raccomandazione fosse poco solido e che si dovessero invece includere informazioni in merito al piano di vaccinazione nei paragrafi 4.4 e 4.5, in linea con le raccomandazioni delle linee guida per la pratica clinica. Si è ritenuto che anche la controindicazione delle vie di somministrazione errate, a causa del rischio di extravasazione, e altre controindicazioni in vigore in alcuni Stati membri siano affrontate in maniera più adeguata tramite frasi contenute in altri paragrafi delle informazioni sul prodotto.

Paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Oltre a quelle descritte in precedenza, le avvertenze relative alle vie di somministrazione errate, ai rischi cardiaci, al rischio di leucemia, alle raccomandazioni sul monitoraggio ematologico/del midollo osseo, alla ridotta risposta immunologica alle infezioni, al rischio di leucemia mieloide acuta e sindromi mielodisplastiche secondarie sono state considerate accettabili, con alcune modifiche. Il rischio cardiovascolare e il rischio di leucemia sono stati considerati cruciali per il rapporto rischi/benefici nell'indicazione sclerosi multipla e sono stati esaminati in dettaglio; sono state proposte misure di minimizzazione del rischio per la loro gestione. Inoltre, il CHMP ha chiesto il parere del SAG e del PRAC riguardo alla necessità di misure aggiuntive di minimizzazione del rischio. Per minimizzare efficacemente questi rischi, il CHMP ritiene che, in aggiunta alla proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di valutare la LVEF prima di ogni dose di mitoxantrone nei pazienti affetti da sclerosi multipla, la LVEF dovrebbe essere monitorata anche con cadenza annuale per un massimo di 5 anni dopo il termine della terapia, e la dose cumulativa massima non dovrebbe essere superata. Inoltre, si dovrebbe eseguire un esame emocromocitometrico completo prima di ogni dose di mitoxantrone e 10 giorni dopo ogni somministrazione. I pazienti dovrebbero essere istruiti a richiedere assistenza medica qualora insorgano segni o sintomi, anche nei cinque anni successivi alla fine del trattamento. Inoltre, a causa del rischio di sviluppare neoplasie maligne secondarie, il rapporto rischi/benefici della terapia con mitoxantrone dovrebbe essere determinato prima dell'inizio della terapia. Queste misure sono state considerate adeguate dal SAG e dal PRAC, il quale ha inoltre ritenuto che, dati i numerosi requisiti e la loro importanza per l'uso sicuro del prodotto nella sclerosi multipla, sia necessario creare materiali informativi e condurre uno studio per garantire che i requisiti siano rispettati. Queste misure dovrebbero essere incluse in un piano di gestione del rischio che si concentri in particolare sull'impiego nella sclerosi multipla, per garantire uno standard minimo di gestione dei rischi uniforme nei vari Stati membri. Il CHMP ha seguito questo parere e ritenuto che, vista la loro importanza per l'uso sicuro del prodotto, il piano di gestione del rischio e i materiali informativi dovrebbero essere imposti come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio, mentre lo studio dovrebbe essere incluso nel piano di gestione del rischio nella categoria 3.

Infine, sono state considerate rilevanti le avvertenze, presenti in alcuni Stati membri, relative al potenziale mutageno, alla possibile alterazione del colore delle urine e di altri tessuti, al rischio di sindrome da lisi tumorale, alle raccomandazioni sulla contraccezione e al rischio di amenorrea transitoria o persistente. Inoltre, poiché non sono noti i potenziali rischi cumulativi del mitoxantrone in pazienti esposti per periodi prolungati anche ad altri immunosoppressori, il CHMP ha ritenuto che dovesse essere indicato che la sicurezza e l'efficacia di mitoxantrone dopo altri trattamenti per la sclerosi multipla approvati più di recente non sono state dimostrate.

Paragrafo 4.5 – Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La maggior parte delle frasi esistenti sulle interazioni nei vari Stati membri sono state supportate. In aggiunta, il CHMP ha ritenuto importante inserire l'aumentato rischio trombotico o emorragico con gli antagonisti della vitamina K in concomitanza con patologie tumorali, ampiamente descritto in letteratura.

Inoltre si è ritenuto che l'interazione con i medicinali immunosoppressivi dovesse essere menzionata. In alcuni Stati membri, sono state incluse informazioni sull'assenza di interazioni o su interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche prive di rilevanza clinica. Non si è ritenuto necessario includere queste informazioni nelle informazioni sul prodotto armonizzate.

Paragrafo 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento

Le informazioni sull'escrezione di mitoxantrone nel latte materno e la necessità di sospendere l'allattamento prima dell'inizio del trattamento sono state riportate uniformemente nei diversi Stati membri. Le restrizioni relative all'uso di mitoxantrone nelle donne in gravidanza sono state armonizzate in modo da riflettere le informazioni disponibili. Anche le informazioni disponibili relative al rischio di infertilità sono state armonizzate. Sono state aggiunte informazioni sulla necessità di contraccezione negli uomini a quelle già presenti per le donne, e tutte queste informazioni sono state adeguate considerando l'emivita di mitoxantrone e le rispettive durate dei cicli gametici negli uomini e nelle donne.

Paragrafo 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il CHMP era dell'opinione che, conformemente alle linee guida per l'RCP, poiché con mitoxantrone sono state segnalate confusione e stanchezza, si dovesse indicare che il trattamento altera lievemente tali capacità.

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

Questa sezione è stata riformulata in conformità alle linee guida. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ricalcolato le frequenze secondo le linee guida per l'RCP e ha incluso dettagli sulle reazioni avverse più importanti. Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di discutere dell'importanza di includere quattro reazioni avverse che sono state segnalate e sono elencate nelle informazioni sul prodotto di altri prodotti contenenti mitoxantrone. Sulla base dei dati forniti, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di aggiungere la disgeusia alla tabella che elenca le reazioni avverse riportate in oncologia. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto importante inserire la sindrome da lisi tumorale. Il CHMP ha anche ritenuto che la nota relativa alla tabella delle reazioni avverse nella sclerosi multipla, che specifica che l'evento amenorrea può essere compatibile con una menopausa prematura e che la relazione causale tra i casi di morte improvvisa e la somministrazione di mitoxantrone è incerta, dovesse essere mantenuta nelle informazioni sul prodotto armonizzate.

Paragrafo 4.9 – Sovradosaggio

In questa sezione non erano presenti differenze significative tra i vari RCP nazionali. La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che include i casi fatali di sovradosaggio segnalati è stata accettata, con l'aggiunta dei tipi di tossicità osservata e delle misure generali raccomandate.

Paragrafo 5 – Proprietà farmacologiche

La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questo paragrafo è stata accettata, con lievi modifiche in linea con il resto dell'RCP e con una riorganizzazione delle informazioni basata sui requisiti QRD. Le informazioni di minore importanza sono state rimosse in modo da focalizzare l'attenzione sulle informazioni principali.

Altri paragrafi dell'RCP

Gli altri paragrafi sono stati armonizzati solo parzialmente, in quanto si è ritenuto che dovessero essere adattati a livello nazionale.

Etichettatura

L'etichettatura è stata uniformata alle modifiche introdotte nell'RCP, tuttavia la maggior parte dei paragrafi è stata tralasciata affinché sia completata a livello nazionale. Sono stati aggiunti i paragrafi relativi all'identificatore unico, in linea con l'attuale formato QRD (datato febbraio 2016).

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha valutato le divergenze identificate per Novantrone e denominazioni associate nelle indicazioni, posologia, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, nonché nei restanti paragrafi dell'RCP, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il comitato ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a supporto dell'armonizzazione delle Informazioni sul prodotto proposta, comprendenti sperimentazioni cliniche, studi in aperto, studi e revisioni pubblicati nonché linee guida di concertazione e basate su elementi di prova. Inoltre, il comitato ha valutato il parere del gruppo di consulenza scientifica (SAG) in neurologia e del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza;
- il comitato ha concordato l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il comitato ha ritenuto necessarie delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio, sotto forma di materiali informativi sull'uso di Novantrone e denominazioni associate nella sclerosi multipla. Queste dovrebbero essere incluse in un piano di gestione del rischio;

alla luce di quanto sopra, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Novantrone e denominazioni associate, alle condizioni concordate per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio indicate nell'Allegato IV e considerando le modifiche alle informazioni sul prodotto e le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio concordate, rimane favorevole.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Novantrone e denominazioni associate (vedere Allegato I).