

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Novantrone a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Liek Novantrone obsahuje mitoxantrón, syntetickú antracéndiónovú antineoplastickú látku, ktorá má cytotoxicálny účinok na proliferujúce aj na neproliferujúce kultivované ľudské bunky, z čoho vyplýva účinok proti rýchlo proliferujúcim a pomaly rastúcim novotvarom. Liek Novantrone je indikovaný u dospelých na niektoré malignity vrátane karcinómu prsníka, akútnej leukémie a non-Hodgkinovho lymfómu. Používa sa aj na zmiernenie bolesti pri rakovine prostaty v kombinácii s kortikosteroidmi a jeho imunosupresívne a imunomodulačné vlastnosti odôvodňujú použitie mitoxantrónu pri vysoko aktívnej skleróze multiplex. Liek Novantrone a súvisiace názvy sú vo väčšine členských štátov Európskej únie (EÚ) povolené na uvedenie na trh ako 2 mg/ml infúzny koncentrát na vnútrožilové použitie. Liek je povolený v niektorých členských štátoch EÚ aj ako 2 mg/ml injekčný koncentrát alebo roztok na intrapleurálne alebo intraperitoneálne použitie a ako injekčný/infúzny koncentrát.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedeného lieku (a jeho súvisiacich názvov) Európska komisia informovala Európsku agentúru pre lieky o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými informáciami o lieku a v celej EÚ harmonizovať odlišné informácie o lieku.

Klinické aspekty

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

V súčasnosti sú vo všetkých členských štátoch, v ktorých je liek Novantrone uvedený na trh, schválené tri hlavné indikácie; v presnom znení týchto indikácií sú však odchýlky: liečba metastatickej rakoviny prsníka, liečba non-Hodgkinovho lymfómu, liečba akútnej myeloidnej leukémie (akútnej nelymfocytovej leukémie). V niektorých členských štátoch, v ktorých je liek Novantrone uvedený na trh, sú uvedené aj indikácie liečba hepatómu/hepatocelulárneho karcinómu, zmiernenie bolesti u pacientov s pokročilou rakovinou prostaty rezistentnou voči hormónom (v kombinácii s kortikosteroidmi), zmiernenie neurologického postihnutia a klinických relapsov pri sekundárnej (chronickej) progresívnej skleróze multiplex, liečba blastovej krízy pri (chronickej) myeloidnej leukémii a liečba akútnej lymfocytovej leukémie.

Liečba metastatickej rakoviny prsníka

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad štúdií s mitoxantrónom ako jediným liekom alebo v kombinovaných režimoch na liečbu pacientok s pokročilou alebo metastatickou rakovinou prsníka. Výbor CHMP usúdil, že v týchto štúdiách sa preukázala účinnosť mitoxantrónu. Použitie mitoxantrónu na liečbu rakoviny prsníka je uvedené v súčasných nemocničných usmerneniach. Predložené štúdie zahŕňali väčšinou pacientky s metastatickou rakovinou prsníka a táto populácia pacientok sa preto považovala za prijateľnú na harmonizovanú indikáciu.

Liečba non-Hodgkinovho lymfómu (NHL)

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad štúdií s mitoxantrónom ako jediným liekom alebo v kombinovaných režimoch na liečbu pacientov so špecifickými podskupinami NHL, ktorí v minulosti boli alebo neboli liečení. V týchto štúdiách sa preukázala účinnosť mitoxantrónu v kombinovanej terapii pri liečbe NHL. Aj keď mitoxantrón nepatrí k najčastejšie používaným chemoterapeutickým režimom pri NHL, výbor CHMP uznal, že môže predstavovať alternatívnu možnosť liečby a navrhnuté harmonizované znenie považoval za prijateľné.

Liečba akútnej myeloidnej leukémie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad štúdií uskutočnených v tejto indikácii vrátane štúdií skúmajúcich jeden liek a rozsiahlych randomizovaných komparatívnych štúdií skúmajúcich mitoxantrón v

kombinácii s ďalšími liekmi a v porovnaní s inými režimami. V súčasných usmerneniach k liečbe AML sa odporúča indukčná terapia režimami obsahujúcimi antracyklín (ako je mitoxantrón) podávanými počas troch dní a cytarabín podávaný počas siedmich dní. Výbor CHMP vzal na vedomie klinický prínos mitoxantrónu preukázaný u dospelých a odporučil použitie výrazu akútna myeloidná leukémia namiesto výrazu akútna nelymfocytová leukémia.

Liečba blastovej krízy na indukciu remisie pri chronickej myeloidnej leukémii v kombinovanom režime

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil štyri štúdie mitoxantrónu podávaného v kombinácii s ďalšími cytostatikami pri liečbe blastovej krízy pri chronickej myeloidnej leukémii. Hoci je úroveň dôkazov obmedzená, výbor CHMP uznal, že vo vybraných prípadoch a na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára môže byť pridanie mitoxantrónu ku kombinovaným režimom prínosom pre túto populáciu pacientov a túto indikáciu akceptoval.

Zmiernenie bolesti u pacientov s pokročilým kastračne rezistentným karcinómom prostaty v kombinácii s kortikosteroidmi

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil niekoľko štúdií fázy III a štúdiu fázy II skúmajúce účinok mitoxantrónu v kombinácii s kortikosteroidmi na zmiernenie bolesti a na celkové prežitie. Z údajov vyplýva účinok mitoxantrónu v kombinácii s kortikosteroidmi na paliáciu (napr. zmiernenie bolesti) u pacientov s pokročilým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (CRPC). Nebol však hlásený žiadny prínos pre celkové prežitie alebo pre iné klinicky významné parametre. Uznáva sa, že mitoxantrón sa v súčasnosti podáva v klinickej praxi pacientom s CRPC na dosiahnutie paliácie po vyčerpaní iných dostupných možností liečby. Výbor CHMP preto schválil navrhnutú indikáciu pri CRPC určenú konkrétne na paliáciu.

Paliácia neresekovateľného primárneho hepatocelulárneho karcinómu

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil niekoľko štúdií fázy II a prípadové štúdie uvedené v literatúre, v ktorých sa mitoxantrón podával pacientom s HCC. Výbor CHMP dospel k záveru, že úroveň predložených dôkazov je obmedzená. Vo väčšine štúdií nebol použitý porovnávací liek, alebo keď porovnávací liek bol použitý, zdá sa, že bol účinnejší. Mitoxantrón okrem toho nie je odporúčaný v žiadnom usmernení k liečbe hepatocelulárneho karcinómu. Výbor CHMP považoval úroveň dôkazov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, za nedostatočnú na podporu použitia mitoxantrónu pri hepatocelulárnom karcinóme, čo držiteľ povolenia na uvedenie na trh akceptoval, a preto stiahol túto indikáciu z navrhnutých harmonizovaných informácií o lieku.

Liečba akútnej lymfocytovej leukémie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil štúdiu fázy III a niekoľko nekontrolovaných štúdií fázy II pri indukčnej terapii, ako aj štúdie mitoxantrónu v kombinovaných režimoch pri relapse/refraktérnej ALL (vrátane štúdie u detí). Výbor CHMP dospel k názoru, že predložené dôkazy sú celkovo nedostatočné, najmä vzhľadom na veľkú heterogenitu pacientov s akútnou leukémiou. Táto indikácia je v súčasnosti schválená len v dvoch členských štátoch a súčasné usmernenia pre klinickú prax nepodporujú použitie mitoxantrónu pri ALL. Na záver výbor CHMP usúdil, že táto indikácia nie je prijateľná. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh to akceptoval, a preto stiahol túto indikáciu z navrhnutých harmonizovaných informácií o lieku.

Liečba sklerózy multiplex (SM)

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad štúdií s mitoxantrónom, najmä u pacientov s relaps-remitujúcou a sekundárnou progresívnou sklerózou multiplex. Aj keď bol počet predložených štúdií obmedzený a populácie boli heterogénne, preukázalo sa, že mitoxantrón má konzistentný účinok na relapsy, ako aj na postihnutie. Z výsledkov vyplýva účinok v závislosti od dávky, ktorý predstavuje podporný dôkaz biologickej aktivity mitoxantrónu pri skleróze multiplex. Vzhľadom na riziko kardiotoxicity a leukémie výbor CHMP dospel k názoru, že použitie mitoxantrónu má byť obmedzené na populáciu, v ktorej prínosy prevýšia tieto závažné riziká. Výbor CHMP požiadal o odporúčanie vedeckú poradnú

skupinu pre neurológiu, aby lepšie pochopil súčasné klinické používanie mitoxantrónu a jasne vymedzil populáciu pacientov, pre ktorú bude táto liečba prínosom. Vedecká poradná skupina usúdila, že mitoxantróm sa môže používať pri liečbe zápalovej aktívnej sklerózy multiplex súvisiacej so zhoršovaním postihnutia, na ktoré nie je k dispozícii žiadna iná možnosť liečby. Výbor CMHP sa riadil odporúčaním vedeckej poradnej skupiny a schválil operačné vymedzenie indikácie v harmonizovaných informáciách o lieku.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizované odporúčania týkajúce sa dávkovania na základe dávok skúmaných v klinických skúšaníach a všeobecné odporúčanie monitorovať kardiotoxicitu u pacientov s rakovinou. Boli navrhnuté spoločné odporúčania týkajúce sa dávkovania pre metastatickú rakovinu prsníka a non-Hodgkinov lymfóm vrátane usmernenia k zníženiu dávky pri použití v kombinovanej liečbe a v prípade myelosupresie. Pre akútnu myeloidnú leukémiu boli navrhnuté odporúčania týkajúce sa dávkovania ako jeden liek pri relapsoch a v kombinácii ako indukčná, konsolidačná a záchraná liečba. Boli tiež navrhnuté samostatné odporúčania týkajúce sa dávkovania pre liečbu blastovej krízy a rakoviny prostaty. Tieto odporúčania sa považovali za primerané.

Pre sklerózu multiplex bol schválený flexibilný dávkovací režim, ktorý odzrkadľuje režimy používané v klinických skúšaníach a postupoch v rôznych členských štátoch. Vzhľadom na riziko kardiotoxicity v závislosti od dávky bola maximálna kumulatívna počas života obmedzená na 72 mg/m². Z tohto dôvodu bolo tiež špecifikované, že liek Novantrone sa nemá začať používať na liečbu sklerózy multiplex u pacientov, ktorí už boli týmto liekom liečení. Návod na úpravu dávkovania na základe útlmu kostnej drene bol ponechaný v harmonizovanom texte, aby sa minimalizovalo riziko leukémie. Bolo tiež akceptované všeobecné zníženie dávky pre inú závažnú toxicitu vrátane odporúčania ukončiť liečbu v prípade toxicity 4. stupňa podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol, aby sa zachovalo len podávanie vnútrožilovou infúziou, čo bolo akceptované. Odporúčanie týkajúce sa riedenia a usmernenie k výberu žíl, ako aj upozornenie týkajúce sa extravazácie sa považovali za primerané.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

V harmonizovanom znení bola ponechaná štandardná kontraindikácia v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok (vrátane sulfitu, ako už bolo uvedené v niektorých členských štátoch). Výbor CMHP usúdil, že mitoxantrón má byť kontraindikovaný u dojčiacich matiek, pretože je to potenciálny ľudský teratogén. Keďže skleróza multiplex nie je choroba ohrozujúca život, mitoxantrón má byť kontraindikovaný pri liečbe sklerózy multiplex u gravidných žien.

V niektorých členských štátoch bol liek Novantrone kontraindikovaný na použitie ako adjuvantná liečba rakoviny prsníka vzhľadom na možné riziko leukémie. Keďže harmonizovaná indikácia je liečba metastatickej rakoviny prsníka, upozornenie v časti 4.4 informujúce o malom riziku leukémie a nedostatočných údajoch o účinnosti pri adjuvantnej liečbe rakoviny prsníka sa považovalo za dostatočné. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovať aj kontraindikáciu prítomnú v členských štátoch pri imunizácii živou oslabenou vakcínou. Výbor CHMP dospel k názoru, že vedecký podklad pre toto odporúčanie nie je dostatočný a informácie týkajúce sa vakcinačnej schémy by mali byť uvedené skôr v častiach 4.4 a 4.5 v súlade s odporúčaniami pre usmernenia ku klinickej praxi. Pokiaľ ide o kontraindikácie pri nesprávnych spôsoboch podávania, vzhľadom na riziko extravazácie a iné kontraindikácie zavedené v niektorých členských štátoch, za primeranejšie sa považovalo znenie v iných častiach informácií o lieku.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia týkajúce sa nesprávneho spôsobu podania, rizík pre srdce, rizika leukémie a odporúčaní v súvislosti s kostnou dreňou/hematologickým monitorovaním, zníženej imunitnej reakcie na infekciu, sekundárnej AML a MDS, sa okrem vyššie uvedených upozornení považovali za prijateľné s menšími

zmenami. Kardiovaskulárne riziko a riziko leukémie sa považovali za kľúčové pre pomer prínosu a rizika v indikácii skleróza multiplex a boli podrobne preskúmané, ako aj opatrenia na minimalizovanie rizík navrhnuté na ich riadenie. Výbor CMHP okrem toho požiadal o odporúčanie vedeckú poradnú skupinu a výbor PRAC, pokiaľ ide o potrebu ďalších opatrení na minimalizovanie rizík. V súvislosti s účinným minimalizovaním týchto rizík výbor CMHP usúdil, že okrem návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby bola pred každou dávkou mitoxantrónu u pacientov so sklerózou multiplex vyhodnotená LVEF, je tiež potrebné skontrolovať LVEF raz ročne do piatich rokov po skončení liečby a maximálna kumulatívna dávka sa nemá prekročiť. Pred každou dávkou mitoxantrónu a desať dní po každom podaní sa má tiež vyšetriť kompletný krvný obraz. Pacientov treba informovať, že ak sa u nich vyskytnú príznaky alebo symptómy vrátane tých, ktoré sa vyskytnú do piatich rokov po skončení liečby, musia vyhľadať lekára. Vzhľadom na riziko vzniku sekundárnych malignít treba okrem toho pred začatím liečby stanoviť pomer prínosu a rizika liečby mitoxantrónom. Vedecká poradná skupina a výbor PRAC považovali tieto opatrenia za primerané a posudzovali tiež početné požiadavky a ich význam pre bezpečné používanie lieku pri skleróze multiplex; je potrebné vypracovať vzdelávací materiál a vykonať štúdiu, aby sa zabezpečilo, že tieto požiadavky budú splnené. Tieto opatrenia majú byť uvedené v pláne riadenia rizík (RMP), pričom mimoriadnu pozornosť treba venovať použitiu pri skleróze multiplex, aby sa zabezpečil konzistentný minimálny štandard riadenia týchto rizík vo všetkých členských štátoch. Výbor CMHP sa riadil týmito odporúčaniami a usúdil, že vzhľadom na jeho význam pre bezpečné používanie lieku majú byť RMP a vzdelávacie materiály stanovené ako podmienka vydania povolenia na uvedenie na trh, pričom štúdia má byť zahrnutá v RMP ako 3. kategória.

Upozornenia týkajúce sa mutagénneho potenciálu, možnej zmeny zafarbenia moču a iných tkanív, rizika syndrómu nádorovej lýzy a odporúčaní týkajúcich sa antikoncepcie, rizika prechodnej alebo pretrvávajúcej amenorey, prítomné v niektorých členských štátoch, sa tiež považovali za relevantné. Keďže nie sú známe ďalšie možné riziká mitoxantrónu u pacientov s dlhodobým vystavením aj iným imunonosupresívam, výbor CHMP dospel k názoru, že je potrebné uviesť, že sa nepreukázala bezpečnosť a účinnosť mitoxantrónu po iných terapiách na sklerózu multiplex, ktoré boli schválené nedávno.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Vo všetkých členských štátoch bola podporená väčšina existujúcich výrokov o interakciách. Výbor CHMP okrem toho považoval za relevantné pridať zvýšené riziko trombózy alebo hemorágie súvisiace so súbežne podávanými antagonistami vitamínu K pri nádorových ochoreniach, ktoré sa v literatúre často opisuje. Tiež sa usúdilo, že je potrebné uviesť interakciu s imunosupresívami. V niektorých členských štátoch boli uvedené ďalšie informácie o neprítomnosti interakcií alebo o farmakokinetických a farmakodynamických interakciách bez klinického významu, čo sa nepovažovalo za potrebné uvádzať v harmonizovaných informáciách o lieku.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Informácie o vylučovaní mitoxantrónu do materského mlieka a o potrebe prerušiť dojčenie pred začatím liečby boli konzistentné vo všetkých členských štátoch. Obmedzenia týkajúce sa používania mitoxantrónu u gravidných žien boli harmonizované tak, aby odzrkadľovali dostupné informácie. Boli tiež harmonizované príslušné dostupné informácie o riziku neplodnosti. Informácie o potrebe antikoncepcie u mužov boli pridané k informáciám, ktoré už sú uvedené pre ženy, pričom oboje boli upravené, pokiaľ ide o počasie a dĺžku príslušných gametových cyklov u mužov a žien.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Výbor CMHP dospel k názoru, že vzhľadom na to, že pri použití mitoxantrónu boli hlásené zmätenosť a únava, v súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku má byť uvedené, že liečba má malý vplyv na tieto schopnosti.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Táto časť bola reštrukturalizovaná podľa usmernení. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh znova vypočítal frekvencie podľa usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku a uviedol podrobné informácie o väčšine dôležitých nežiaducich reakcií. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby diskutoval o význame uvedenia štyroch nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli hlásené a ktoré sú uvedené v informáciách o lieku pre iné lieky obsahujúce mitoxantrón. Na základe predložených údajov bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby do tabuľky s nežiaducimi reakciami na liek hlásenými v onkológii pridal dysgeúziu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh považoval za dôležité uviesť syndróm nádorovej lýzy. Výbor CHMP tiež usúdil, že v tabuľke nežiaducich reakcií na liek pri skleróze multiplex má byť v harmonizovaných informáciách o lieku ponechaná poznámka pod čiarou uvádzajúca, že udalosť amenorea môže byť konzistentná s predčasnou menopauzou a že príčinný vzťah medzi prípadmi náhlej smrti a podaním mitoxantrónu nie je jasný.

Časť 4.9 – Predávkovanie

V tejto časti sa nezistili významné rozdiely medzi súhrnmi charakteristických vlastností lieku schválenými na vnútroštátnej úrovni. Návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh uviesť smrteľné prípady hlásené pri predávkovaní bol prijatý, pričom boli pridané druhy pozorovaných toxicít a všeobecné odporúčané opatrenia.

Časť 5 – Farmakologické vlastnosti

Návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre túto časť bol prijatý s menšími zmenami v súlade so zvyškom súhrnu charakteristických vlastností lieku a preskupením informácií s ohľadom na požiadavky QRD. Menej dôležité informácie boli odstránené, aby vynikli hlavné informácie.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Ďalšie časti boli harmonizované len čiastočne, keďže sa usudzuje, že majú byť upravené na vnútroštátnej úrovni.

Označenie obalu

Zmeny zavedené v súhrne charakteristických vlastností lieku sa konzistentne odzrkadľovali v označení obalu, avšak väčšina častí bola ponechaná na doplnenie na vnútroštátnej úrovni. Časti týkajúce sa špecifického identifikátora boli pridané v súlade s aktuálnou šablónou QRD (z februára 2016).

Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Kedže:

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely lieku Novantrone a súvisiace názvy, pokiaľ ide o indikácie, dávkovanie, kontraindikácie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ako aj ostatné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- výbor preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku vrátane klinických skúšaní, otvorených štúdií, uverejnených štúdií a preskúmaní, ako aj usmernenia na základe dôkazov a konsenzu, Výbor vzal tiež na vedomie odporúčanie vedeckej poradnej skupiny pre neurológiu a Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík,

- výbor schválil harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnú informáciu pre používateľa,
- výbor usúdil, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík vo forme vzdelávacích materiálov na použitie lieku Novantrone a súvisiacich názvov pri skleróze multiplex. Tieto opatrenia majú byť uvedené v pláne riadenia rizík.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Novantrone a súvisiacich názvov ostáva priaznivý a podlieha schválenej podmienke vydania povolení na uvedenie na trh uvedenej v prílohe IV s ohľadom na schválené zmeny v informáciách o lieku a ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík.

Výbor CHMP preto odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre liek Novantrone a súvisiace názvy (pozri prílohu I).