

NOVANTRONE

(Mitoksantron)

Forskriverveiledning

Denne veiledningen er utarbeidet for forskrivere og helsepersonell involvert i behandlingen med Novatrone (mitoksantron) for pasienter med svært aktiv tilbakefallende multippel sklerose (MS) forbundet med raskt fremskridende funksjonshemming. Hensikten med denne veiledningen er å beskrive noen av de alvorlige risikoene (myokardtoksitet og hematotoksitet) forbundet med bruk av Novatrone og gi viktige anbefalinger om hvordan disse risikoene kan reduseres ved egnet pasientrådgivning, overvåking og pasientbehandling.

De viktigste toksiske reaksjonene forbundet med bruk av mitoksantron ved MS er myokardtoksitet og hematotoksitet inkludert behandlingsrelatert akutt myeloid leukemi (t-AML) og myelodysplastisk syndrom (t-MDS). Myokardtoksitet manifesteres som en reduksjon av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF), men også i de mest alvorlige former manifestert ved potensielt irreversibel og dødelig kongestiv hjertesvikt. Kardiotoksitet kan inntreffe enten under behandling med mitoksantron eller flere måneder eller år etter avsluttet behandling. Hjertefunksjonen må derfor monitoreres nøye før og under behandling. Behandling med mitoksantron, når det brukes som monoterapi eller spesielt samtidig med andre antineoplastiske midler og/eller strålebehandling, har vært assosiert med utviklingen av AML eller MDS som krever nøye overvåking av de hematologiske parameterne.

Vær oppmerksom på at denne veiledningen ikke dekker alle bivirkninger som er forbundet med bruk av Novantrone. Vennligst se preparatomtale (SPC) som kan søkes opp på www.felleskatalogen.no for full beskrivelse av mulige bivirkninger.

1. Introduksjon

Novantrone er indisert for behandling av pasienter med svært aktiv tilbakefallene MS forbundet med raskt fremskridende funksjonshemming der det ikke finnes andre behandlingsalternativer.

Mitoksantron er et syntetisk antracendionderivat som i tillegg til sine cytotoksiske egenskaper som en topoisomerasehemmer har vist seg in vitro å hemme B-celle-, T-celle- og makrofagproliferasjon samt å svekke antigenpresentasjon og sekresjonen av interferon gamma, tumornekrosefaktor-alfa og interleukin-2. Dens antatte virkningsmekanisme i aktiv MS er immunsuppresjon og immunmodulering, spesielt ved behandling med raskt fremskridende og svært aktiv, inflammatorisk aktiv MS-sykdom.¹ I flere randomiserte kontrollerte studier er effekt av mitoksantron hos pasienter med svært aktiv tilbakefallende MS blitt vist.^{2,3,4}

De mest alvorlige risikoene ved bruk av mitoksantron er myokardial toksisitet og hematotoksisitet inkludert t-AML og t-MDS. Behandling skal startes opp og administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoksiske kjemoterapeutika til behandling av MS.

For å minske mulig risiko og bivirkninger, bør forskriver holde seg til den anbefalte screening-prosedyren før oppstart av behandlingen så vel som overvåkingsanbefaling i løpet av og i opptil 5 år etter avsluttet mitoksantron-behandling. Det er viktig at pasientene forstår risikoen som er forbundet med bruk av mitoksantron, følger rådene om oppfølging selv om de føler seg bra og rapporterer symptomer så tidlig som mulig. Opplæringsmateriellet for helsepersonell og pasienter bør bidra til å skape bevissthet rundt noen av de alvorlige risikoene forbundet med bruk av mitokstron og anbefalinger om hvordan man begrenser disse risikoene.

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

2. Hvordan administreres Novantrone

Novantrone bør injiseres sakte inn i en frittflytende intravenøs infusjon. Behandlingen må aldri gis subkutant, intramuskulært, intraarterielt eller som intratekal injeksjon.

Anbefalt dose Novantrone er vanligvis 12 mg/m² kroppsoverflateareal, gitt som en kort (ca. 5 til 15 minutter) intravenøs infusjon som kan gjentas hver 1–3 måneder.

Vanligvis skal maksimal kumulativ livstidsdose hos pasienter med MS ikke overstige 72 mg/m².

Behandlingen bør under vanlige omstendigheter ikke gis til pasienter med MS med enten LVEF < 50 % eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.

Hvis Novantrone administreres gjentatte ganger, bør dosejusteringer gjøres i forhold til utbredelse og varighet av benmargssuppresjon.

Det anbefales at det utføres differensial blodtelling før administrasjon av første dose mitoksantron, 10 dager etter administrasjon og før hver etterfølgende infusjon og i tilfelle tegn eller symptomer på utvikling av infeksjon.

Differensial blodtelling innen 21 dager etter infusjon med Novantrone

- Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3: følgende dose 10 mg/m²
- Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 4: følgende dose 8 mg/m²

Differensial blodtelling 7 dager før infusjon med Novantrone

- Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 1: følgende dose 9 mg/m²
- Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 2: følgende dose 6 mg/m²
- Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3 til 4: seponering av behandling

I tilfelle av ikke-hematologiske toksisiteter med WHO-grad 2 til 3, skal følgende dose justeres til 10 mg/m². I tilfelle av ikke-hematologisk toksisitet grad 4 skal behandlingen seponeres.

3. Hva er risikoen forbundet med bruk av Novantrone?

Myokardtoksitet

Funksjonelle hjerteforandringer kan oppstå hos pasienter med MS som behandles med Novantrone, vanligvis manifestert ved asymptomatisk reduksjon i LVEF, men også i sin mest alvorlige form ved irreversibel og dødelig kongestiv hjertesvikt. Kardiotoksitet kan inntreffe enten under behandling med Novantrone eller måneder eller år etter avsluttet behandling.

Tegn og symptomer inkluderer:

- Kortpustethet
- Væskeretensjon i ankler og legger
- Unormal hjerterytme
- Tretthet
- Nedsatt evne til å mosjonere

Risikoen øker med kumulativ dose. Kardiotoksitet ved bruk av Novantrone kan opptre ved lavere kumulative doser uavhengig av om kardiale risikofaktorer er til stede eller ikke.

Studier viser at risikoen for kardiotoksitet øker signifikant ved kumulativ livstidsdose på mer enn 75 mg/m². Tilfeller av symptomatisk kongestiv hjertesvikt oppstod oftest hos pasienter som fikk kumulativ dose over dette nivået og som hadde tilleggsfaktorer som kan ha være medvirkende årsak. Maksimal kumulativ livstidsdose bør ikke overstige 72 mg/m².^{5,6}

I en 3-års pivotalstudie før godkjenning, ble det observert en asymptomatisk reduksjon i LVEF < 50 % hos 4 (3%) pasienter.² Forekomsten som ble sett i studier etter godkjenning var mellom 2 og 12 %.^{5,6,7,8} Høyeste forekomst på 12 % ble sett i en studie som også talte LVEF-forandringer på mer enn 10 % mellom målingene, men fremdeles over en LVEF på 50 %.⁸ Det var ingen rapporter på kongestiv hjertesvikt i noen av de kliniske studiene.^{2,3} Analyser av studier etter godkjenning fant en forekomst av kongestiv hjertesvikt på mellom 0,1 og 0,4 %.

Aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling på mediastinal-/perikardialområdet, tidligere behandling med andre antracycliner eller antracendioner (f.eks. daunorubicin eller doksorubicin) eller samtidig bruk av andre kardiotoxiske legemidler kan øke risikoen for kardiotoxisitet.⁹ MS i seg selv har også vist å kunne forbindes med hjerteforandringer og et mer alvorlig tilfelle av sykdommen kan predisponere for mer alvorlige og etablerte hjerteforandringer under behandling.¹⁰

Før oppstart av behandlingen med Novantrone skal det utføres en nytte-risikovurdering, spesielt med hensyn på underliggende kardiale risikofaktorer.

Behandling må ikke startes opp hos pasienter som tidligere har vært behandlet med Novantrone.

For å minske risikoen for kardiotoxisitet er vurdering av LVEF ved ekkokardiogram eller multigrade angiografi (MUGA) anbefalt:

- **Før administrering av første dose Novantrone**
- **Før hver eneste dose hos pasienter med MS**
- **Årlig i opptil 5 år etter avsluttet behandling**

Novantrone bør under vanlige omstendigheter ikke gis til pasienter med MS med enten LVEF < 50 % eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.

Det er viktig å informere pasienten før oppstart av Novantrone behandlingen ved MS om den mulige kardiotoxiske risikoen. Pasienter må læres opp i mulige tegn og symptomer og behovet for å rapportere dem så snart de oppstår så vel som å holde seg til overvåkingsanbefalingene.

Behandlingsrelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) og myleodoplastisk syndrom (t-MDS)

Hemmere av topoisomerase II, inkludert mitoksantron, brukt som monoterapi eller spesielt samtidig med andre antineoplastika og/eller strålebehandling, har vært assosiert med utvikling av t-AML eller t-MDS.

Ingen tilfelle av t-AML ble sett i de pivotale studiene før godkjenning utført med Novantrone i behandling av MS.^{2,3} I ikke-kontrollerte studier etter godkjenning med oppfølging i opptil 5 år ble det sett en forekomst på mellom 0,15 og 0,9 %.^{5,6,8,11,12} Et lite antall tilfeller av t-AML ble sett hos MS-pasienter som fikk Novantrone etter godkjenning.¹³ Frekvensen ser ut til å øke med høyere kumulative dose, men sammenhengen mellom hematologisk risiko og kumulativ dose gitt av Novantrone er fortsatt uklart.⁶

Morfologisk ligner t-MDS og t-AML mest på AML med multilineær dysplasi. Generelt skiller t-AML seg fra t-MDS utelukkende basert på en blast (dvs. myeloblast - umodne hvite blodlegemer) telling på $\geq 20\%$ i enten perifert blod eller benmarg. MDS kan utvikle seg til AML.

Mitoksantron-relaterte akutt leukemi er karakterisert ved kort latens, akutt utbrudd og cytogenetiske forandringer som ligner på de novo leukemi. Disse tilfellene av t-AML vises ofte som raskt utviklende leukemi og høyt antall hvite blodceller. Selv om t-AML generelt har en dårligere prognose enn de novo leukemi, har de som induseres av topoisomerasehemmere slik som mitoksantron, vist å respondere bedre på behandling med kjemoterapi. Det er viktige å merke at behandlingsresponsen på leukemi forbundet med Novantrone har vært positiv i de fleste tilfellene.¹⁴

Tegn og symptomer på t-AML og t-MDS er ikke-spesifikke og generelt relatert til cytopeni:

- **Anemi – kronisk tretthet, kortpustethet, frysninger, noen ganger brystmerter**
- **Neutropeni – økt risiko for infeksjoner**
- **Trombocytopeni – økt risiko for blødning og ekkymoser, så vel som subkutane blødninger som gir purpura eller petekker.**

Pasientene har kanskje ikke symptomer.

På grunn av risikoen for utvikling av sekundære maligniteter, bør nytte-/risikoforholdet for behandling med Novantrone utredes før behandling påbegynnes.

Behandling med Novantrone bør ledsages av tett og hyppig overvåking av hematologiske og kjemiske laboratorieparametere, samt hyppig pasientoppfølging.

En komplett blodstatus, inkludert blodplater, bør utføres

- **Før administrering av den første dosen Novantrone**
- **10 dager etter administrering**
- **Før hver påfølgende infusjon**
- **Dersom det utvikler seg tegn og symptomer på infeksjon.**

Før oppstart med Novantrone behandling ved MS må pasienten informeres om risikoer, symptomer og tegn på akutt leukemi og bli bedt om å oppsøke lege hvis noen slike symptomer skulle oppstå. Dette gjelder selv etter at femårsperioden er over og videre at de skal holde seg til anbefalt overvåkingsprogram.

4. Ofte stilte spørsmål

Hva er anbefalt maksimal kumulativ livstidsdose for Novantrone ved behandling av MS?

Maksimal kumulativ livstidsdose bør ikke overskride 72 mg/m². Studier indikerer at risikoen for kardiotoxicitet øker signifikant ved en kumulativ dose over 75 mg/m² mitoksantron.^{5,6} Risikoen øker med den kumulative dosen Novantrone uavhengig av om kardiologiske risikofaktorer er tilstede.

Hvilke laborietester skal tas før behandlingen med Novantrone starter?

For å minske risikoen for mulige kardiotoxicke eller hematologisk risikoer og bivirkninger, bør forskriver holde seg til følgende screeningsanbefalinger under og i opptil 5 år etter avsluttet Novantrone behandling ved MS.

- **Evaluering av LVEF ved ekkokardiogram eller MUGA**
VIKTIG: Novantrone bør som regel ikke administreres til MS-pasienter med enten LVEF < 50 % eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.
- **En komplett blodstatus, inkludert blodplater**
VIKTIG: Novantrone behandling bør som regel ikke gis til pasienter med baselinje nøytrofittall lavere enn 1500 celler/mm³.

Hvilke laborietester anbefales under og etter behandlingen med Novantrone? Og hvor lenge?

For å minske risikoen for mulige kardiotoxicke eller hematologisk risikoer og bivirkninger bør forskriver holde seg til følgende overvåkingsanbefalinger under og i opptil 5 år etter avsluttet Novantrone behandling.

- **Evaluering av LVEF ved ekkokardiogram eller MUGA før hver etterfølgende dose og årlig i opptil 5 år etter avsluttet behandling. VIKTIG: Novantrone bør som regel ikke administreres til MS-pasienter med enten LVEF < 50 % eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.**
- **En komplett blodstatus, inkludert blodplater 10 dager etter administrasjon av første dose, før hver etterfølgende infusjon og ved tilfeller med tegn eller symptomer på en infeksjon.**

Hva om min pasient har en LVEF på mindre enn 50 %?

Novantrone bør under vanlige omstendigheter ikke gis til pasienter med MS med enten LVEF < 50 % eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.

Hva hvis min pasient har lave verdier på blodtelling?

Novantrone behandling bør generelt ikke gis til pasienter med baselinje nøytrofiler på mindre enn 1500 celler/mm³.

Hvis Novantrone administreres gjentatte ganger, bør dosejusteringer gjøres i forhold til utbredelse og varighet av benmargssuppresjon.

Differensial blodtelling innen 21 dager etter infusjon med Novantrone

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3: følgende dose 10 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 4: følgende dose 8 mg/m²

Differensial blodtelling 7 dager før infusjon med mitoksantron

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 1: følgende dose 9 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 2: følgende dose 6 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3 til 4: seponering av behandling

Referenser

1. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Mechanism of mitoxantrone in multiple sclerosis—what is known? *J Neurol Sci* 2004; 223: 25–27.
2. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9350): 2018-25.
3. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (2): 112-8.
4. Edan G, Comi G, Le Page E, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;2(12):1344-50.
5. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, et al. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13 (1): 80.
6. Fleischer, V., A. Salmen, S. Kollar, V. Weyer, V. Siffrin, A. Chan, F. Zipp and F. Luessi (2014). "Cardiotoxicity of mitoxantrone treatment in a german cohort of 639 multiple sclerosis patients." *J Clin Neurol* 10(4): 289-295.
7. Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011; 17 (7): 867-75.
8. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74 (18): 1463-70.
9. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, Bernstein T, Cartwright K. Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs* 1985; 3 (2): 123-32.
10. Olindo, S., B. Guillon, J. Helias, B. Phillibert, C. Magne and J. R. Feve (2002). "Decrease in heart ventricular ejection fraction during multiple sclerosis." *Eur J Neurol* 9(3): 287-291.
11. Ghalie, R. G., E. Mauch, G. Edan, H. P. Hartung, R. E. Gonsette, S. Eisenmann, E. Le Page, M. D. Butine and D. E. De Goodkin (2002). "A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis." *Mult Scler* 8(5): 441-445.
12. Martinelli, V., E. Cocco, R. Capra, G. Salemi, P. Gallo, M. Capobianco, I. Pesci, A. Ghezzi, C. Pozzilli, A. Lugeschi, P. Bellantonio, M. P. Amato, L. M. Grimaldi, M. Trojano, G. L. Mancardi, R. Bergamaschi, C. Gasperini, M. Rodegher, L. Straffi, M. Ponzio, G. Comi and G. Italian Mitoxantrone (2011). "Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone." *Neurology* 77(21): 1887-1895.
13. MEDA. Data on file.
14. Martinelli Boneschi, F., L. Vacchi, M. Rovaris, R. Capra and G. Comi (2013). "Mitoxantrone for multiple sclerosis." *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD002127.