

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du dexrazoxane (voir Annexe I)

Le dexrazoxane a été autorisé en Europe via des procédures de reconnaissance mutuelles (RM), décentralisées et nationales, pour la prévention de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine).

L'évaluation d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (PSUR) a suscité des inquiétudes concernant un risque accru de seconds néoplasmes malins (SNM), en particulier de leucémie myélogène aiguë (LMA)/syndrome myélodysplastique (SMD) et de tumeurs solides chez des patients pédiatriques, observés dans des études publiées dans la littérature. Une augmentation du risque de myélosuppression et d'infection a également été observée chez des patients pédiatriques. De plus, il y avait des inquiétudes en ce qui concerne le risque potentiel carcinogène/leucémogène du dexrazoxane, connu pour être un agent cytotoxique à activité inhibitrice de la topoisomérase II. Le fait que des essais cliniques menés avec le razoxane (un mélange racémique de dexrazoxane S(+) et de levrazoxane R(-)) ont été suspendus pour des raisons de problèmes de sécurité liés à la LMA a augmenté les inquiétudes.

L'efficacité du dexrazoxane dans la prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines est étayée par des données disponibles issues d'essais cliniques. La majorité des études menées chez des adultes ont été réalisées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. En particulier, trois études ouvertes randomisées menées dans l'UE et aux États-Unis et deux études contrôlées contre placebo menées aux États-Unis ont montré que le dexrazoxane réduit de façon significative l'incidence des événements cardiaques (principalement une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche – FEVG) chez les patientes souffrant d'un cancer du sein traitées par la doxorubicine. Une sous-analyse de ces études a également montré une réduction significative des événements d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et une diminution de la gravité des événements d'ICC. Le rôle du dexrazoxane dans la prévention de la cardiotoxicité de l'épirubicine a également fait l'objet d'investigations dans des études cliniques, qui ont fait état d'une réduction de l'incidence des événements cardiaques (principalement une baisse de la FEVG) chez des patients traités par le dexrazoxane et l'épirubicine, par comparaison avec l'épirubicine seule.

Le dexrazoxane est indiqué en association avec une chimiothérapie par des anthracyclines et le risque d'effets myélosuppresseurs peut s'ajouter à celui de la chimiothérapie, ce qui augmente le risque de développer des infections graves. Outre des infections graves, d'autres risques potentiels importants sont une incidence plus élevée de décès observée dans certaines études, dans les groupes traités par le dexrazoxane plus une chimiothérapie, par comparaison avec les groupes traités par une chimiothérapie seule, ainsi qu'une preuve d'une interférence possible avec l'efficacité des anthracyclines. La LMA a également été identifiée comme réaction indésirable signalée rarement.

À la suite de la consultation du groupe scientifique consultatif (GSC) sur l'oncologie, le CHMP a convenu que l'indication thérapeutique doit être limitée aux patientes atteintes d'un cancer du sein ayant reçu antérieurement une dose cumulée de 300 mg/m² de doxorubicine ou une dose cumulée de 540 mg/m² d'épirubicine, lorsqu'un traitement supplémentaire par des anthracyclines est nécessaire. Le CHMP a par ailleurs recommandé que le dexrazoxane ne soit pas utilisé en association avec un traitement adjuvant du cancer du sein, ni avec une chimiothérapie à visée curative. De plus, considérant les risques observés, notamment de myélosuppression et de mortalité précoce excédentaire, rapportés dans les études contrôlées contre placebo menées aux États-Unis avec un rapport de doses dexrazoxane:doxorubicine de 20:1, le CHMP a estimé qu'une réduction de la dose de dexrazoxane est susceptible d'avoir un effet favorable sur les problèmes de sécurité liés aux doses. Ce point de vue était partagé par le GSC sur l'oncologie et par conséquent le CHMP a recommandé une diminution du rapport dexrazoxane:doxorubicine de 20:1 à 10:1. Le rapport des doses dexrazoxane:épirubicine est resté inchangé à 10:1.

Concernant l'utilisation du dexrazoxane chez les patients pédiatriques, les données disponibles relatives à l'efficacité du dexrazoxane ont été jugées très limitées par le CHMP, dans la mesure où

seulement une étude randomisée de taille correcte est disponible, dans laquelle la troponine T a été utilisée comme critère d'évaluation de remplacement. Bien qu'un effet significatif sur les taux de troponine T ait été observé dans un premier rapport, il n'y avait pas de preuve d'un bénéfice clinique dans une analyse actualisée après une période de suivi d'une durée moyenne de 5 ans. Deux vastes études randomisées ouvertes portant sur la maladie de Hodgkin de l'enfant et la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ont fait état d'une augmentation d'un facteur trois de l'incidence de secondes malignités primaires (en particulier de LMA et de SMD) chez les patients traités par le dexrazoxane, par comparaison avec les témoins. Un risque significativement accru d'autres toxicités par rapport aux témoins a également été signalé dans l'étude menée chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Hodgkin et incluait une neutropénie de grade 4, une thrombocytopénie de grade 3/4, une septicémie de grade 3/4 et une toxicité pulmonaire de grade 3/4. De plus, il a été noté un signal d'augmentation du risque de tumeurs solides. Sur la base des données limitées relatives à l'efficacité dans cette population de patients et des problèmes de sécurité observés, le comité a recommandé que l'utilisation chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans doit être contre-indiquée.

Le CHMP a considéré qu'une communication directe aux professionnels de santé doit être envoyée, afin de les informer de façon satisfaisante des modifications recommandées. Parmi les mesures additionnelles de minimisation des risques figurent le raccourcissement de la périodicité de soumission des PSUR à une soumission annuelle et la surveillance de l'efficacité des mesures de minimisation des risques assurée dans le cadre d'une étude d'utilisation du médicament.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du dexrazoxane;
- le comité a pris en compte toutes les données disponibles, notamment les réponses des titulaires des AMM et la conclusion du GSC sur l'oncologie;
- le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque du dexrazoxane pour la prévention de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine) reste favorable chez les patientes adultes atteintes d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique, ayant reçu antérieurement une dose cumulée minimale d'anthracyclines; le CHMP recommande donc une restriction de l'indication en conséquence;
- le comité a également recommandé que le rapport de dexrazoxane:doxorubicine doit être réduit pour tenir compte correctement des risques observés concernant la sécurité, notamment du risque de myélosuppression;
- le comité a considéré que l'utilisation du dexrazoxane chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans est associée à des secondes malignités primaires et doit par conséquent être contre-indiquée;
- le comité a recommandé des conditions à remplir pour l'autorisation de mise sur le marché, notamment une communication directe aux professionnels de la santé, le raccourcissement de la périodicité de soumission des PSUR à une soumission annuelle et la surveillance de l'efficacité des mesures de minimisation des risques grâce à une étude sur l'utilisation du médicament,

le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du dexrazoxane (voir Annexe I), pour lesquelles les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'Annexe III. Le CHMP

recommande également des conditions applicables aux autorisations de mise sur le marché, comme exposées dans l'annexe IV.