

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Une demande de regroupement de modifications de type II a été soumise dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle concernant Cardioxane 500 mg poudre pour solution pour perfusion. Les principales modifications demandées étaient les suivantes:

- élargissement de l'indication de «patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique» à «patients atteints de cancer»;
- suppression de la contre-indication chez les enfants et les adolescents.

L'État membre de référence (EMR) est le suivant: FR

Les États membres concernés (EMC) sont les suivants: CZ, DE, ES, IT, NL, PL et UK.

La procédure de reconnaissance mutuelle FR/H/0283/001/II/27G a débuté le 28/11/2015.

L'État membre de référence a estimé qu'aucune des données présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne permettait de justifier à suffisance un élargissement de l'indication chez les adultes; par conséquent, la première modification demandée concernant l'élargissement de l'indication à «patients atteints de cancer» a été rejetée.

En outre, compte tenu des données présentées, l'État membre de référence a jugé qu'il était inacceptable de supprimer totalement la contre-indication chez les enfants, comme l'a demandé le titulaire de l'AMM. Néanmoins, l'État membre de référence a considéré qu'il était acceptable de restreindre la contre-indication chez les enfants et a proposé de la limiter aux enfants recevant de faibles doses cumulées d'anthracycline (moins de 300 mg/m² de doxorubicine ou équivalent).

Le Royaume-Uni n'a pas souscrit à l'évaluation de l'État membre de référence s'agissant de la suppression de la contre-indication pour un certain sous-ensemble de la population pédiatrique. Compte tenu des potentiels risques sérieux pour la santé publique soulevés par le Royaume-Uni, la procédure a été renvoyée devant le Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) au titre de l'article 13, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008 en date du 4 novembre 2016 par la France. La procédure de 60 jours du CMDh a été initiée le 2 décembre 2016.

Le 60^e jour de la procédure du CMDh correspondait au 30 janvier 2017 et aucun consensus n'ayant pu être trouvé, la procédure et les objections soulevées par le Royaume-Uni concernant la levée de la contre-indication pour un sous-ensemble de la population pédiatrique traitée par anthracycline ont été renvoyées au CHMP le 31 janvier 2017 par l'État membre de référence.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Les atteintes cardiaques liées à l'anthracycline peuvent être aiguës, se manifestant par une insuffisance cardiaque aiguë, une diminution de la fraction de raccourcissement ou des modifications de l'épaississement de la paroi ventriculaire. Ces atteintes surviennent généralement durant le traitement ou dans les premières années suivant le traitement. Des effets différés se manifestent généralement par une insuffisance cardiaque congestive pouvant survenir jusqu'à 20 ans après le traitement. Bien que les études suggèrent qu'il n'existe pas de dose sûre d'anthracycline, il est établi que le risque de cardiotoxicité induite par l'anthracycline augmente avec une dose cumulée plus élevée; les lignes directrices suggèrent qu'au-delà de 250 mg/m², le risque cardiaque est suffisant pour formuler des recommandations de surveillance à vie¹. L'utilisation de fortes doses cumulées

¹ Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S., et al. «Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group» *Lancet Oncology*, Vol. 16(3), mars 2015, p. e123-e136

d'anthracycline est rare dans la population pédiatrique; néanmoins, elle est nécessaire dans le traitement de certaines pathologies telles que les sarcomes et la leucémie myéloblastique aiguë récidivante. Les patients pédiatriques atteints et traités en conséquence sont fortement exposés à un risque de cardiotoxicité aiguë à l'anthracycline, en raison des doses élevées de chimiothérapie reçues; par conséquent, un traitement contenant un agent cardioprotecteur est nécessaire chez ce nombre très restreint de patients.

Les données évaluées au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 31 en 2011 concernaient le potentiel cancérigène du dexrazoxane en raison de son activité cytotoxique et la survenue de néoplasmes malins secondaires dans la population pédiatrique; ces données justifiaient l'introduction d'une contre-indication du produit chez les enfants de 0 à 18 ans.

L'évaluation des données présentées dans le cadre de cette procédure a permis une meilleure caractérisation des risques d'effets à court terme sur le développement de seconds cancers primitifs, la myélosuppression et les infections, la suite d'un traitement par DRZ chez les enfants sous chimiothérapie recevant des traitements à base d'anthracycline. Néanmoins, des incertitudes persistent concernant les effets à long terme du DRZ chez les enfants. L'efficacité du DRZ en tant qu'agent cardioprotecteur n'a pas été démontrée chez les enfants pour des doses cumulées d'anthracycline inférieures à 300 mg/m². Cela est dû soit à un faible taux d'événements cardiaques cliniques chez les patients participant aux ERC, soit au nombre limité de patients ayant été traités par des doses cumulées d'anthracycline moins élevées et à la durée relativement courte du suivi de ces patients. Avec des doses cumulées d'anthracycline plus élevées, des études (y compris plusieurs ERC et des études non randomisées) ont démontré que le DRZ pouvait améliorer les marqueurs cardiaques de substitution et, par conséquent, réduire la cardiotoxicité subclinique aiguë. Bien que les marqueurs cardiaques utilisés dans les études d'origine ne soient pas aussi fiables que ceux utilisés actuellement, ils apportent des preuves de l'effet cardioprotecteur aigu du DRZ. Toutefois, aucune corrélation n'est établie à ce jour entre les marqueurs cardiaques utilisés et les effets cardioprotecteurs à long terme du DRZ en l'absence de données s'expliquant par la durée de suivi nécessaire. Il n'existe donc aucune donnée fiable sur l'efficacité à long terme prouvant que l'utilisation de DRZ empêche les effets cardiotoxiques chroniques ou à long terme de l'anthracycline dans la population pédiatrique.

Les données sont rassurantes en ce qui concerne la survenue de seconds cancers primitifs chez les enfants après leur exposition au DRZ jusqu'à 12 ans après le traitement. Toutefois, les données examinées demeurent insuffisantes pour donner une certaine assurance quant à la survenue de risques de seconds cancers primitifs à long terme, plus particulièrement de seconds cancers primitifs solides. Il est plus difficile d'évaluer ce risque en raison des chimiothérapies concomitantes, d'un nombre limité de patients et, globalement, du très rare nombre de seconds cancers primitifs. Les études n'ont peut-être pas été assez conséquentes pour observer une augmentation statistiquement significative du nombre des seconds cancers primitifs. Il serait difficile de déchiffrer les facteurs responsables des seconds cancers primitifs et, dans l'ensemble, le risque à long terme de seconds cancers primitifs demeure inconnu à ce jour.

Le CHMP a noté que le titulaire de l'AMM tiendra compte de l'étude observationnelle en cours (Effets du chlorhydrate de dexrazoxane sur les biomarqueurs associés à une cardiomyopathie et à une insuffisance cardiaque après un traitement du cancer, NCT01790152) dans son plan de gestion des risques, le cas échéant.

Le CHMP a été informé que le titulaire de l'AMM allait mener une étude de sécurité prospective chez les enfants en utilisant des registres du cancer existants pour recueillir des données sur l'utilisation du dexrazoxane dans la population pédiatrique, l'incidence d'événements indésirables (ex. tumeurs malignes secondaires, myélosuppression et infections) et les effets cardiaques à long terme (>12 ans) (comprenant une insuffisance cardiaque, une insuffisance ventriculaire gauche).

Il a été admis que le DRZ peut accroître le risque de myélosuppression et d'infections; il est toutefois possible de minimiser ces risques grâce aux mesures appropriées actuellement en place dans les protocoles pédiatriques de traitement standard. En outre, il est prouvé que la chimiothérapie n'est pas retardée par le possible effet de myélosuppression du DRZ. De plus, l'efficacité anti-tumorale de l'anthracycline à court (jusqu'à 5 ans après le traitement) et moyen terme (jusqu'à 12 ans après le traitement) n'a pas été compromise par l'utilisation du DRZ.

Dans ce contexte et compte tenu:

- du risque élevé de survenue à long terme d'une cardiomyopathie sévère en cas d'utilisation d'une dose cumulée élevée d'anthracycline chez les enfants et les adolescents;
- du besoin médical d'administrer de fortes doses d'anthracycline pour des pathologies telles que des récurrences de sarcomes ou de LMA chez les enfants et les adolescents;
- des données de sécurité actualisées rassurantes en ce qui concerne la survenue de seconds cancers primitifs, en particulier la LMA et le SMD,

le CHMP considère que les données présentées justifient la suppression de la contre-indication du Cardioxane pour le sous-ensemble de la population pédiatrique recevant de fortes doses cumulées d'anthracycline (supérieures à 300 mg/m² de doxorubicine ou équivalent).

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 13, du règlement (CE) n° 1234/2008.
- Le comité a examiné les données soumises par le titulaire de l'AMM concernant les objections soulevées sur la suppression de la contre-indication du Cardioxane chez les enfants et adolescents recevant de fortes doses cumulées d'anthracycline.
- Le comité a relevé les données de sécurité rassurantes sur la survenue des seconds cancers primitifs, en particulier la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique, chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans, le risque élevé de survenue à long terme d'une cardiomyopathie sévère après utilisation d'une dose cumulée élevée d'anthracycline chez les enfants et les adolescents, ainsi que le besoin médical d'administrer de fortes doses d'anthracycline en présence de pathologies telles que des récurrences de sarcome ou de LMA chez les enfants et les adolescents.
- Le comité a conclu que, compte tenu de ce qui précède, il est justifié de limiter la contre-indication du Cardioxane chez les enfants âgés de 0 à 18 ans recevant de faibles doses cumulées d'anthracycline (moins de 300 mg/m² de doxorubicine ou équivalent)
- Le comité a estimé que des modifications des informations sur le produit sont nécessaires, de même que la mise en place d'activités de pharmacovigilance de routine sous la forme de questionnaires de suivi spécifiques afin de recueillir des informations sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du médicament chez les enfants.

En conséquence, le comité recommande l'octroi de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments visés à l'Annexe I de l'avis du CHMP, sous réserve des modifications des informations sur le produit énoncées à l'Annexe III de l'avis du CHMP et des modifications du plan de gestion des risques, telles que décrites plus haut.