

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La forme injectable de phosphate d'étoposide se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée non pyrogène à reconstituer et/ou diluer avec un excipient liquide à usage parentéral adéquat avant l'administration intraveineuse (IV). Le médicament est disponible en flacon unidose stérile contenant 114 mg de phosphate d'étoposide (équivalent à 100 mg d'étoposide) ou en flacon grand format pour pharmacies contenant 1 140 mg de phosphate d'étoposide (équivalent à 1 000 mg d'étoposide) (uniquement disponible en Allemagne).

Etopophos contient du phosphate d'étoposide, un promédicament de l'étoposide qui est rapidement converti en étoposide en milieu *in vivo*. L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine qui induit la rupture du double brin d'ADN au moyen d'une interaction avec l'ADN topoisomérase II, ou par la formation de radicaux libres. L'étoposide est utilisé pour le traitement de diverses maladies néoplasiques. La première autorisation européenne a été accordée en Suède, le 12 avril 1996. Etopophos est actuellement autorisé en Allemagne (DE), en France (FR), en Suède (SE) et au Royaume-Uni (UK).

Etopophos et noms associés a été inscrit dans la liste des produits nécessitant une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), établie par le CMDH, conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE.

Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit mentionné ci-dessus, le 14 octobre 2015, la Commission européenne a notifié au CHMP/à l'Agence européenne des médicaments une saisine aux termes de l'article 30 de la directive 2001/83/CE pour Etopophos et noms associés, afin de remédier aux divergences entre les informations sur le produit autorisé sur le plan national et donc d'harmoniser les informations sur le produit dans toute l'UE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Les indications révisées mentionnées à la rubrique 4.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont les suivantes:

- cancer du testicule: traitement de première ligne, cancer du testicule récurrent ou réfractaire;
- cancer du poumon à petites cellules;
- lymphome de Hodgkin;
- lymphome non hodgkinien;
- leucémie myéloïde aiguë;
- tumeur trophoblastique gestationnelle;
- cancer de l'ovaire: cancer non épithelial de l'ovaire et cancer épithelial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine.

Les indications pédiatriques suivantes ont été autorisées dans les indications suivantes:

- lymphome de Hodgkin;
- lymphome non hodgkinien;
- leucémie myéloïde aiguë;

En ce qui concerne la posologie (rubrique 4.2 du RCP), les doses ont été harmonisées pour toutes les indications et populations de patients – adultes et pédiatriques.

Chez les patients adultes, la dose recommandée est de 50 à 100 mg/m²/jour à administrer les jours 1 à 5, conformément aux directives de pratique clinique actuelles, mais lorsque l'administration s'effectue en trois jours (p. ex. les jours 1, 3 et 5), la dose quotidienne la plus fréquemment utilisée peut être de 100 à 120 mg/m² à administrer toutes les 3 à 4 semaines en association avec d'autres médicaments indiqués pour la maladie à traiter.

Chez les patients pédiatriques présentant un diagnostic de lymphome de Hodgkin, de lymphome non hodgkinien ou de leucémie myéloïde aiguë, le CHMP recommande une dose comprise entre 75 et 150 mg/m²/jour à administrer pendant 2 à 5 jours en association avec d'autres agents antinéoplasiques, comme l'indiquent les études réalisées par d'importantes associations internationales telles que la Société allemande d'oncologie et d'hématologie pédiatrique pour la maladie de Hodgkin, le Children's Cancer Group et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer, notamment la leucémie des enfants. Néanmoins, dans le cadre de ces indications pédiatriques, le schéma thérapeutique et la posologie doivent être déterminés en fonction des soins standards appliqués au niveau local.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, sur base de la littérature disponible, le CHMP a accepté de ne pas recommander une réduction de la dose lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min^{[1][2][3][4][5]}. En cas d'insuffisance rénale [clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 15 et 50 ml/min], il est recommandé de réduire la dose de 25 %. Le TAMM a également discuté d'une réduction de la dose pour les patients ayant une maladie rénale de stade terminal (ClCr < 15 ml/min). Les données de la littérature relatives aux patients sous dialyse ayant une ClCr inférieure à 15 ml/min suggèrent fortement qu'une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire chez ces patients, comme l'ont mentionné Inoue et al. (2004)^[6]. Cet élément fait l'objet d'une mise en garde dans la rubrique 4.2 du RCP.

Une contre-indication d'hypersensibilité a été ajoutée dans la rubrique 4.3 du RCP, conformément à la directive sur les RCP. Étant donné que l'immunosuppression est un effet indésirable très fréquent de l'étoposide, une contre-indication relative à l'utilisation concomitante de vaccins vivants a été ajoutée, conformément également à la directive sur les RCP. Enfin, une contre-indication relative à l'allaitement a également été ajoutée, avec une référence à la rubrique 4.6 du RCP qui décrit l'allaitement de manière plus détaillée.

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi suivantes ont fait l'objet d'une harmonisation dans la rubrique 4.4, où elles étaient déjà mentionnées dans certains ou la plupart des RCP nationaux: myélosuppression, leucémie secondaire, hypersensibilité, réaction au site d'injection, taux sériques faibles d'albumine, altération des fonctions rénale et hépatique, syndrome de lyse tumorale et potentiel mutagène.

Dans la rubrique 4.5 du RCP, les interactions déjà mentionnées dans la majorité des RCP nationaux actuels ont été reprises dans le texte harmonisé.

¹ Kreusser W, Herrmann R, Tschope W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol*. 1982;33:223-238.

² Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

³ Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

⁴ Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995; 21: 33-64.

⁵ Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, chapitre 15, pp. 251-269.

⁶ Inoue, A. et al., Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51-54 (2004).

Concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement (rubrique 4.6 du RCP), des informations destinées aux femmes en âge de procréer sur la contraception à utiliser chez les hommes et les femmes ont été incluses. La rubrique «Grossesse» a été révisée conformément à la directive adéquate^[7]. Concernant l'allaitement, des informations indiquant que l'étoposide est excrété dans le lait maternel ont été ajoutées («Medications and Mothers' Milk», de Thomas W. Hale). Étant donné que les femmes allaitantes peuvent remplacer l'allaitement par des produits lactés pour nourrir leur enfant, le texte a été modifié en conséquence. Le CHMP a également noté que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine. Un texte invitant à envisager la conservation de sperme a été ajouté dans cette rubrique.

Des modifications mineures ont été apportées aux autres rubriques du RCP. Les modifications apportées au RCP ont été reportées sur l'étiquetage, le cas échéant, mais la mise à jour de la plupart des rubriques a été laissée au soin de chaque État. Les modifications du RCP ont également été reflétées dans la notice et approuvées par le CHMP, lorsqu'elles étaient pertinentes pour l'utilisateur.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce que suit:

- L'objet de la saisine était l'harmonisation des informations sur le produit.
- Les informations sur le produit proposées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ont été examinées sur la base de la documentation fournie et des discussions scientifiques tenues au sein du comité.
- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Etopophos et noms associés, ainsi que les autres rubriques des informations sur le produit.
- Le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le TAMM à l'appui de l'harmonisation proposée des informations sur le produit.
- Le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Etopophos et noms associés.

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, pour lesquelles les informations sur le produit pour Etopophos et noms associés (voir Annexe I) sont définies à l'annexe III.

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque d'Etopophos et noms associés demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

⁷ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMEA/CHMP/203927/2005).