

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR concernant l'évérolimus (indiqué en cas de rejet de greffes d'organes), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a fourni un résumé complet sur les lymphœdèmes et les inhibiteurs de mTOR, basé sur des ouvrages, des observations précliniques et cliniques, et des données post-autorisation. Les lymphœdèmes, et notamment les lymphocèles, sont des complications connues liées aux interventions chirurgicales. Néanmoins, comme indiqué dans le résumé du TAMM, certains articles révèlent par ailleurs que les complications lymphatiques pourraient également être dues à des causes médicales telles que l'immunosuppression par inhibiteurs de mTOR. Comme décrit dans deux articles, il est possible que, dans un contexte mécanistique théorique, les inhibiteurs de mTOR ralentissent la guérison des canaux lymphatiques endommagés au cours de l'opération chirurgicale.

Une recherche cumulative au 16 janvier 2019 a été effectuée dans la base de données sur la sécurité de Novartis. Un total de 102 cas ont été recensés grâce à l'utilisation cumulative, comme critères de recherche, du terme de haut niveau «lymphœdème» et du terme préférentiel «lymphographie anormale». En aucun cas un lien de causalité entre l'évérolimus et le lymphœdème n'a pu être établi avec certitude. Toutefois, un tel lien est par nature difficile à démontrer, ou à exclure, compte tenu du risque connu d'endommagement des vaisseaux lymphatiques lors d'une intervention chirurgicale comme facteur de confusion.

Les données présentées, qui comprennent des cas survenant lors de la période actuelle de PSUR, ne sont pas considérées comme justifiant la mention des lymphœdèmes dans le résumé des caractéristiques du produit (RPC) de Votubia, mais non dans celui de Certican. Par conséquent, il convient d'ajouter les lymphœdèmes dans la rubrique 4.8 du RPC de Certican également, dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections vasculaires». En ce qui concerne la fréquence, il n'est pas raisonnable de recommander la même que pour Votubia (fréquent) au vu des incertitudes. Au lieu de cela, une fréquence «indéterminée» est proposée.

Le rapport bénéfice-risque pour l'évérolimus dans le cadre de greffes reste positif.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'évérolimus (indiqué en cas de rejet de greffes d'organes), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant évérolimus (indiqué en cas de rejet de greffes d'organes) demeure inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'évérolimus (indiqué en cas de rejet de greffes d'organes) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.8

Lymphœdème, dans la CSO «Affections vasculaires» avec une fréquence **indéterminée**.

Notice

Rubrique 4

Autres effets indésirables:

d'autres effets indésirables sont survenus chez un faible nombre de personnes, mais leur fréquence exacte est indéterminée:

- **gonflement, sensation de pesanteur ou d'oppression, douleur, mobilité réduite de certaines parties du corps (cela peut arriver dans n'importe quelle zone du corps et peut être le signe d'une accumulation anormale de liquide dans les tissus mous en raison d'une obstruction dans le système lymphatique, aussi connu sous le nom de lymphœdème).**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	réunion du CMDh de mars 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11 mai 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10 juillet 2019