

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments**

## Conclusions scientifiques

### Résumé général de l'évaluation scientifique d'Arimidex

Arimidex (anastrozole) est un inhibiteur hautement sélectif de l'aromatase non stéroïdienne. Chez les femmes ménopausées, l'oestradiol est produit principalement par conversion de l'androstènedione en oestrone par un complexe enzymatique aromatase dans les tissus périphériques. L'oestrone est ensuite convertie en oestradiol. Il a été démontré que la réduction des taux d'oestradiol circulant produit un effet bénéfique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Arimidex a été autorisé pour la première fois en 1995 au RU et via une procédure de reconnaissance mutuelle en Autriche, en Allemagne, en Italie, au Portugal et en Espagne. Dans tous les autres pays de l'UE, l'autorisation a été délivrée dans le cadre de procédures nationales.

En raison des décisions nationales divergentes adoptées par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné, la Commission européenne a officiellement saisi le CHMP de l'Agence européenne des médicaments au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, afin de résoudre les divergences entre les différents résumés des caractéristiques du produit (RCP) autorisés au niveau national et d'harmoniser ainsi les RCP divergents du médicament dans l'ensemble de l'UE.

### Aspects relatifs à la qualité

Les modules «qualité» de l'autorisation de mise sur le marché d'Arimidex comprimés ont été harmonisés et mis à jour, passant du format avis aux fabricants (NTA) au format dossier technique commun (CTD).

#### Spécifications

La spécification du principe actif a été harmonisée et inclut les tests suivants: description, identification, limpidité de la solution, cendres sulfatées, teneur en eau, dosage, substances apparentées, solvant résiduel, métaux lourds, aire de la surface spécifique et microscopie.

Le demandeur devra assurer que le pH est en conformité avec la monographie pertinente de la Ph. Eur. de l'anastrozole, qui est actuellement en cours de révision.

La spécification du principe actif est conforme à l'ensemble des lignes directrices et normes applicables.

La spécification du médicament a été harmonisée et inclut les tests suivants: description, poids moyen, identité, dissolution, contenu, uniformité du contenu, teneur en eau, produits de dégradation, identification du dioxyde de titane et qualité microbienne.

La spécification du médicament est conforme à l'ensemble des lignes directrices et normes applicables.

#### Stabilité

Les données de stabilité des lots à l'échelle de production du principe actif et du médicament, déjà approuvées dans certains États membres, ont été présentées. Dans tous les cas, les résultats répondaient aux spécifications approuvées.

Le principe actif est stable dans les conditions précisées dans le dossier.

Les comprimés d'Arimidex sont très stables dans les conditions recommandées dans les informations sur le produit, à savoir «À conserver à une température inférieure à 30°C».

#### Fabricant

La liste des fabricants dans la version harmonisée du dossier a été mise à jour et les sites qui ne sont plus utilisés ont été supprimés.

## Aspects cliniques

### Résumé des caractéristiques du produit

#### **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

Les indications étaient fondamentalement les mêmes, mais formulées différemment dans les divers pays. Afin d'harmoniser les RCP pour Arimidex, il a été convenu d'adopter les indications thérapeutiques suivantes:

- ***Traitement du cancer du sein à un stade avancé présentant des récepteurs hormonaux chez les femmes ménopausées***

Dans sa proposition initiale, le titulaire de l'AMM a suggéré la formulation suivante: *Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez les femmes ménopausées. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes ne présentant pas de récepteurs aux oestrogènes, sauf quand elles avaient développé antérieurement une réponse clinique positive au tamoxifène.* Cependant, le CHMP a considéré que cette formulation pouvait être interprétée de façon erronée comme impliquant un effet chez les patientes ne présentant pas de récepteurs hormonaux, alors qu'en fait elle reflète seulement les critères d'inclusion dans les études cliniques. Les inhibiteurs de l'aromatase se sont avérés efficaces chez les patientes porteuses de récepteurs aux oestrogènes et faiblement efficaces chez les patientes dépourvues de récepteurs hormonaux, comme le mécanisme d'action permet de le prévoir.

- ***Traitement adjuvant du cancer invasif du sein à un stade précoce présentant des récepteurs hormonaux chez les femmes ménopausées***

La majorité des États membres ont actuellement une formulation identique ou de sens similaire en ce qui concerne cette indication. L'inclusion du terme «*invasif*» est justifié par les données de l'étude portant sur Arimidex et le tamoxifène, utilisés seuls ou en association (étude ATAC), dans laquelle 9 366 patientes ont été évaluées dans 381 centres du monde entier (3 125 patientes randomisées dans le groupe anastrozole 1 mg seul, 3 116 randomisées dans le groupe tamoxifène 20 mg seul et 3 125 randomisées dans le groupe anastrozole plus tamoxifène). L'un des principaux critères d'inclusion pour cette étude était un cancer *invasif* du sein histologiquement prouvé et opérable.

Dans quelques rares pays, l'indication inclut une référence à la réduction de l'incidence d'un cancer du sein controlatéral, sur la base d'un critère secondaire d'évaluation de l'étude ATAC mentionnée ci-dessus. Le CHMP a noté que le titulaire de l'AMM n'a pas suggéré son inclusion dans l'indication harmonisée et l'a accepté. Une référence à une réduction de l'incidence d'un cancer du sein controlatéral n'augmenterait pas la population des patientes et devrait donc être incluse uniquement dans la rubrique 5.1 du RCP.

- ***Traitement adjuvant du cancer invasif du sein à un stade précoce présentant des récepteurs hormonaux chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 ou 3 ans***

Il existe une formulation identique pour cette indication dans 19 des 29 pays dans lesquels Arimidex est autorisé. Les 10 autres pays n'ont actuellement pas de formulation en ce sens. L'indication proposée est justifiée par un essai de phase III (groupe 8 de l'étude autrichienne du cancer mammaire et colorectal (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSSG] 8*), mené chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce présentant des récepteurs hormonaux. Les patientes qui sont passées à Arimidex après 2 ans de traitement adjuvant par le tamoxifène ont bénéficié d'une amélioration significative de la survie sans maladie, par comparaison avec les patientes qui sont restées sous tamoxifène.

## **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM pour la rubrique 4.2. Une durée de traitement recommandée de 5 ans se justifie au vu des résultats de l'étude ATAC, dans laquelle l'efficacité du traitement adjuvant par Arimidex a été comparée à celle du traitement adjuvant par le tamoxifène. La formulation pour la posologie ne différait pas de manière significative entre les États membres, mais les recommandations concernant l'utilisation en cas d'insuffisance rénale et hépatique n'étaient pas harmonisées. La formulation finale adoptée pour l'utilisation en cas d'insuffisance rénale et hépatique est la suivante:

### *Insuffisance rénale*

*Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale sévère, Arimidex doit être administré avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).*

### *Insuffisance hépatique*

*Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patientes présentant une pathologie hépatique légère. Il est conseillé d'être prudent chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).*

## **Rubrique 4.3 Contre-indications**

Le titulaire de l'AMM a présenté une proposition pour la rubrique 4.3, qui était fondée sur les contre-indications existant actuellement dans les différents pays. Le comité a estimé que la plupart des contre-indications proposées n'étaient pas appropriées en tant que telles, étant donné qu'elles reflétaient le manque de données pertinentes et non pas des contre-indications absolues. Les «femmes pré-ménopausées» et les «patientes sous traitement concomitant par le tamoxifène» ont été retirées de cette rubrique et les informations déplacées vers la rubrique 4.4. Les informations sur l'insuffisance rénale sévère et sur l'insuffisance hépatique modérée ou sévère ont également été déplacées vers la rubrique 4.4, car sur la base des dernières études réalisées, aucune augmentation significative de l'exposition en cas d'insuffisance rénale n'est attendue, et seule une augmentation modeste de l'exposition a été observée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Le CHMP a adopté la formulation suivante pour cette rubrique:

*Arimidex est contre-indiqué chez:*

- *les femmes enceintes ou allaitantes,*
- *les patientes présentant une hypersensibilité connue à l'anastrozole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.*

## **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM pour la rubrique 4.4 et a accepté la majeure partie du contenu. Une révision des mises en garde concernant l'insuffisance rénale et hépatique a été suggérée.

La clairance apparente (Cl/F) de l'anastrozole, à la suite d'une administration orale, n'était pas modifiée chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn) dans l'étude 1033IL/0018, ce qui concorde avec le fait que l'anastrozole est éliminé principalement par métabolisme. Par conséquent, la mise en garde proposée concernant l'insuffisance rénale a été révisée, à la demande du CHMP, pour refléter le fait que l'exposition n'est pas augmentée chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, mais le médicament doit néanmoins être administré avec prudence chez ces patientes.

Dans l'étude 1033IL/0014, la clairance apparente (Cl/F) de l'anastrozole, à la suite d'une administration orale, était inférieure d'environ 30 % chez les volontaires atteintes d'une cirrhose hépatique stable, même si les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les volontaires présentant une cirrhose hépatique se

situaient dans l'intervalle des concentrations observées chez les sujets normaux dans d'autres essais. Par conséquent, le CHMP a conclu que le manque de données relatives à l'insuffisance hépatique modérée à sévère doit être souligné, mais compte tenu du fait que le médicament constitue un traitement susceptible de sauver la vie, une mise en garde est plus appropriée qu'une contre-indication. Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, il convient d'administrer Arimidex avec prudence.

Dans un pays, le RCP contenait la mise en garde suivante: «*De légères augmentations du cholestérol total ont été observées chez les patientes traitées par Arimidex. Les patientes présentant une maladie coronaire confirmée ou des facteurs de risque doivent être soumises à une surveillance des lipides et être traitées conformément aux lignes directrices en vigueur*». Le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM de ne pas inclure cette mise en garde dans la formulation harmonisée, car les études cliniques publiées n'indiquent pas d'augmentation significative du cholestérol total ou du LDL-C, ni une diminution du HDL-C après utilisation d'Arimidex.

La formulation finale adoptée pour cette rubrique est la suivante:

### Généralités

*Arimidex ne doit pas être utilisé chez les femmes pré-ménopausées. La ménopause doit être définie par des critères biochimiques (hormone lutéinisante [LH], hormone de stimulation folliculaire [FSH] et/ou taux d'oestradiol) chez toute patiente dont l'état suscite un doute concernant la ménopause. Aucune donnée ne permet de justifier l'utilisation d'Arimidex avec des analogues de la LHRH.*

*La co-administration de tamoxifène ou de médicaments contenant des oestrogènes avec Arimidex doit être évitée, car elle peut diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.5 et 5.1).*

### Effet sur la densité minérale osseuse

*Dans la mesure où Arimidex abaisse les taux d'oestrogènes circulants, il peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse, accompagnée d'une augmentation consécutive possible du risque de fractures (voir rubrique 4.8).*

*Chez les femmes présentant une ostéoporose ou un risque d'ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être correctement évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers. Le traitement ou la prophylaxie de l'ostéoporose doit être mis en place le cas échéant et soigneusement suivi. L'utilisation de traitements spécifiques, par exemple par des bisphosphonates, peut stopper la poursuite de la perte de densité osseuse due à Arimidex chez les femmes ménopausées et pourrait être envisagée (voir rubrique 4.8).*

### Insuffisance hépatique

*Arimidex n'a pas été étudié chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'exposition à l'anastrozole peut être augmentée chez les sujets insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2); Arimidex doit être administré avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2). Le traitement doit être fondé sur une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patiente individuelle.*

### Insuffisance rénale

*Arimidex n'a pas été étudié chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale sévère. L'exposition à l'anastrozole n'est pas augmentée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min, voir rubrique 5.2); chez les patientes insuffisantes rénales sévères, Arimidex doit être administré avec prudence (voir rubrique 4.2).*

### Population pédiatrique

*Arimidex n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies au sein de ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).*

*Arimidex ne doit pas être utilisé chez les garçons présentant une déficience en hormone de croissance en complément d'un traitement par l'hormone de croissance. Dans l'étude clinique pivot, l'efficacité n'a pas été démontrée et la sécurité n'a pas été établie (voir rubrique 5.1). L'anastrozole abaissant les taux d'oestradiol, Arimidex ne doit pas être utilisé chez les filles présentant une déficience en hormone de croissance en complément d'un traitement par l'hormone de croissance. Des données de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents ne sont pas disponibles.*

#### Hypersensibilité au lactose

*Ce médicament contient du lactose. Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.*

### **Rubrique 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le CHMP a pris note de la formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour l'harmonisation de cette rubrique, qui mentionnait le fait que les études des interactions cliniques avec l'antipyrine et la cimétidine indiquent que des interactions importantes entre les médicaments par l'intermédiaire du cytochrome P450 sont improbables. Le comité a estimé que les résultats des études disponibles et les connaissances scientifiques actuelles permettent une formulation plus détaillée et informative sur la possibilité d'interactions avec le cytochrome P450. Étant donné que la cimétidine est actuellement connue comme étant un inhibiteur faible et non spécifique du cytochrome P450, il a été considéré qu'il était plus pertinent d'inclure une référence aux données existantes concernant la warfarine. La formulation finale adoptée pour cette rubrique est la suivante:

*L'anastrozole inhibe les CYP 1A2, 2C8/9 et 3A4 in vitro. Les études cliniques menées avec l'antipyrine et la warfarine ont montré que l'anastrozole à une dose de 1 mg n'inhibait pas de façon importante le métabolisme de l'antipyrine et des isomères R et S de la warfarine, ce qui indique qu'il est improbable que la co-administration d'Arimidex avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement importantes par l'intermédiaire des enzymes CYP.*

*Les enzymes exerçant une médiation dans le métabolisme de l'anastrozole n'ont pas été identifiées. La cimétidine, un inhibiteur faible non spécifique des enzymes CYP, ne modifiait pas les concentrations plasmatiques d'anastrozole. L'effet des inhibiteurs puissants des CYP est inconnu.*

*Un examen de la base de données de sécurité des essais cliniques n'a révélé aucune preuve d'une interaction cliniquement importante chez les patientes traitées par Arimidex ayant également reçu d'autres médicaments de prescription courante. Il n'y avait pas d'interactions cliniquement importantes avec les bisphosphonates (voir rubrique 5.1).*

*La co-administration de tamoxifène ou de traitements à base d'oestrogènes avec Arimidex doit être évitée, car elle peut diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.4 et 5.1).*

### **Rubrique 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

Dans la majorité des pays, les RCP contenaient seulement une contre-indication pour l'utilisation de l'anastrozole pendant la grossesse et la lactation, sans information complémentaire. Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM de contre-indiquer l'utilisation pendant la grossesse et la lactation, mais il a estimé qu'il convient de mentionner le manque de données chez l'être humain et d'inclure une référence à la toxicité pour la reproduction chez les animaux. De plus, le comité a considéré que la contre-indication serait plus appropriée pour les femmes qui allaitent que pour les femmes en période de lactation. Un sous-paragraphe a également été introduit pour la fécondité. La formulation finale acceptée pour cette rubrique est la suivante:

### Grossesse

*Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Arimidex chez les femmes enceintes. Des études menées chez des animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Arimidex est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).*

### Allaitement

*Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Arimidex durant la lactation. Arimidex est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).*

### Fécondité

*Les effets d'Arimidex sur la fécondité chez l'être humain n'ont pas été étudiés. Des études menées chez des animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).*

## **Rubrique 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les RCP des divers pays pour cette rubrique ne présentaient pas de différences significatives. Le CHMP a pris note et a accepté la proposition du titulaire de l'AMM pour cette rubrique:

*L'effet d'Arimidex sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est nul ou négligeable. Cependant, de l'asthénie et de la somnolence ont été signalées lors de l'utilisation d'Arimidex et il convient d'être prudent lors de la conduite ou de l'utilisation de machines lorsque de tels symptômes persistent.*

## **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

Dans la rubrique 4.8, le titulaire de l'AMM a proposé d'aligner les termes de la classification des systèmes d'organes sur ceux du dictionnaire MedDRA, y compris pour les catégories de fréquences, harmonisant plusieurs fréquences de réactions indésirables qui variaient entre les États membres et actualisant la fréquence d'événements tels que le syndrome de Stevens-Johnson et l'angioœdème de «fréquence indéterminée» à «très rare», sur la base de l'analyse sur 5 ans des données de l'étude ATAC. Le CHMP a également estimé qu'un résumé du profil de sécurité devait être inclus au début de la rubrique, conformément aux lignes directrices relatives au RCP. Le CHMP a par ailleurs demandé au titulaire de l'AMM d'inclure des informations présentes dans le RCP de certains pays sur la survenue du syndrome du canal carpien dans les études cliniques. La diminution de la densité osseuse et le purpura de Henoch-Schönlein ont été ajoutés dans la rubrique 4.8 comme événements indésirables.

## **Rubrique 4.9 Surdosage**

La formulation pour cette rubrique du RCP était similaire dans la plupart des pays. Le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le titulaire de l'AMM:

*L'expérience clinique est limitée en ce qui concerne le surdosage accidentel. Dans des études animales, l'anastrozole présentait une faible toxicité aiguë. Des essais cliniques ont été réalisés avec différents dosages d'Arimidex, allant jusqu'à 60 mg en une seule dose administrée à des volontaires sains de sexe masculin et jusqu'à 10 mg par jour administrés à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer avancé du sein; des dosages étaient bien tolérés. Une dose unique d'Arimidex entraînant des symptômes engageant le pronostic vital n'a pas été déterminée. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique.*

*Dans la prise en charge d'un surdosage, il convient de tenir compte de la possibilité d'une prise d'agents multiples. Des vomissements peuvent être provoqués si le patient est conscient. Une dialyse peut s'avérer*

*utile, car Arimidex n'est pas fortement lié à des protéines. Des soins de soutien courants sont indiqués, notamment une surveillance fréquente des signes vitaux et une observation étroite du patient.*

### **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Le CHMP a pris note de la formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour cette rubrique et a suggéré quelques révisions. L'une des phrases proposées concernant l'étude SABRE mentionnait un effet neutre d'Arimidex sur les lipides plasmatiques chez les patientes traitées simultanément par le risendronate. Le CHMP a demandé sa suppression, car elle est en contradiction avec l'inclusion de l'hypercholestérolémie comme événement indésirable fréquent dans la rubrique 4.8. Le titulaire de l'AMM a également proposé d'inclure un résumé des études pédiatriques sur la gynécomastie et le syndrome de McCune-Albright, qui est déjà approuvé dans plusieurs pays. Cette proposition a été acceptée, mais nécessitera peut-être une révision dans le futur, suite à une procédure en cours au titre de l'article 45 du règlement 1901/2006 tel que modifié, précisément pour évaluer ces données. D'autres modifications ont été introduites dans la description des études cliniques justifiant l'indication, pour clarifier et rationaliser les informations destinées au prescripteur.

### **Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La formulation pour cette rubrique ne différerait pas sensiblement entre les pays. Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM et a demandé une révision de la formulation concernant les propriétés pharmacocinétiques dans la population pédiatrique, afin de clarifier les caractéristiques exactes de la population étudiée et de son impact potentiel sur les résultats obtenus. Comme mentionné ci-dessus, la formulation de ce paragraphe peut nécessiter une révision dans le futur, suite à une procédure en cours au titre de l'article 45 du règlement 1901/2006 tel que modifié, précisément pour évaluer cet ensemble de données pédiatriques.

### **Rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique**

La majorité des pays européens avaient opté pour une formulation identique dans cette rubrique. Le CHMP a adopté la proposition du titulaire de l'AMM avec seulement quelques modifications mineures.

### **Étiquetage et notice**

Des versions harmonisées de l'étiquetage et de la notice ont été adoptées. Le cas échéant, les modifications du RCP ont également été reprises dans la notice.



***Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice***

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice,
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Arimidex.