

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 aux PSUR concernant le létrozole, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Tendinite et rupture de tendon:

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont passé en revue les cas d'affections des tendons [HLT], et la majorité des cas (66 %) étaient des ténosynovites de la main (doigts à ressaut), figurant déjà dans le RCP et la notice du létrozole.

Dans les données obtenues après mise sur le marché, 77 cas cumulés ont été recensés au total décrivant différentes tendinopathies autres que des ténosynovites de la main [un cas a pu être inclus dans un TP différent; **tendinites** (47), ténosynovites (22), **ruptures de tendon** (14), affections des tendons (14), douleurs tendineuses (8), épicondylite du coude/tennis elbow (5), lésions tendineuses (3), calcifications tendineuses (2), contractures tendineuses (1)].

En résumé, la plupart des tendinopathies recensées (autres que les ténosynovites de la main) étaient des **tendinites** [47 cas, couvrant le terme restrictif ténosynovite, qui décrit une affection particulière d'inflammation de la gaine (synovie) qui entoure les tendons] et des ruptures de tendon (14 cas signalés).

Les sièges couramment observés des tendinites et termes associés étaient l'épaule (24), le tendon d'Achille (12), le coude (7), autres (<3) et non spécifié (18). Ces observations diffèrent sensiblement des informations disponibles dans les informations sur le produit (doigt uniquement).

Sur la base des informations recueillies dans le cadre d'essais cliniques, 17 (0,7 %) cas de tendinite ont été rapportés (contre 2 dans le groupe placebo, soit 0,2 %), ce qui suggère une différence entre les groupes dans l'étude MA17. D'après d'autres résultats d'essais cliniques, dans lesquels les patients étaient traités par létrozole en comparaison avec anastrozole ou tamoxifène (étude BIG 1-98 et FACE), les affections des tendons pourraient être un effet de classe, l'incidence la plus élevée étant rapportée avec le létrozole par rapport aux autres hormonothérapies.

Dans la littérature, 8 articles ont rapporté des affections des tendons (réf 45; 46; 50-55). Dans l'article de Mitsimponas *et al.*, 3 cas de femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, qui présentaient une tendinopathie ou une rupture musculo-tendineuse (de localisation supraspinale, c'est-à-dire la coiffe des rotateurs, dans tous les cas) sous traitement antihormonal au létrozole. Aucune explication ni aucun facteur de risque, autres que le létrozole, n'ont été identifiés par les auteurs. Dans l'article de Kirchgesner *et al.*, les auteurs décrivent la toxicité tendineuse des inhibiteurs de l'aromatase comme étant un effet de classe. Ils ont étudié le mécanisme physiopathologique et la présence de récepteurs des œstrogènes dans la couche intermédiaire des poulies et des rétinaculums, ce qui peut expliquer les altérations de tendons observées.

Se fondant sur les données probantes disponibles, le PRAC a conclu qu'une mise à jour des informations sur le produit (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP, et rubriques 2 et 4 de la notice) se justifie pour ce qui concerne les effets indésirables médicamenteux tendinites (fréquence: peu fréquent) et ruptures de tendon (fréquence: rare) afin d'informer les professionnels des soins de santé et les patients sur ces risques.

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 au létrozole, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le létrozole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du létrozole 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 les titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent dûment en considération la position du CMDh.

Annexe II

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

Il est recommandé d'apporter les modifications suivantes aux informations sur le produit relatives aux médicaments contenant la substance active létrozole (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré):

RCP

- Rubrique 4.4

Tendinite et rupture de tendon

Des tendinites et des ruptures de tendon (rares) peuvent survenir. Une surveillance étroite des patients et des mesures appropriées (p. ex. une immobilisation) doivent être mises en place pour le tendon atteint (voir rubrique 4.8).

- Rubrique 4.8

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<u>Peu fréquent</u>	<u>Tendinite</u>
<u>Rare</u>	<u>Rupture de tendon</u>

Notice: Information du patient

- Rubrique 2

Le létrozole peut provoquer une inflammation des tendons ou des lésions tendineuses (voir rubrique 4). Au premier signe de douleur ou de gonflement d'un tendon, mettez au repos la zone douloureuse et contactez votre médecin.

- Rubrique 4

Peu fréquent - inflammation d'un tendon ou tendinite (tissus conjonctifs qui relient les muscles aux os)

Rare - rupture d'un tendon (tissus conjonctifs qui relient les muscles aux os)

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 juin 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11/08/2019
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):	10/10/2019