

Londres, le 17 janvier 2008
EMA/31266/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES AU RETRAIT DE LA DEMANDE DE
MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
ZOMETA**

Dénomination commune internationale (DCI): **acide zolédronique**

Le 15 novembre 2007, Novartis Europharm Limited a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) qu'elle souhaite retirer sa demande pour une nouvelle indication concernant Zometa, pour la prévention des fractures et de la perte osseuse chez les femmes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade précoce et traitées par des inhibiteurs de l'aromatase.

Qu'est-ce que Zometa?

Zometa est un médicament contenant le principe actif acide zolédronique. Il est disponible en poudre et solvant pour solution pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine) et en solution à diluer pour perfusion.

Zometa est déjà autorisé pour la prévention des complications osseuses chez les patients présentant un cancer à un stade avancé avec atteinte osseuse. Les complications concernées sont les suivantes: fractures osseuses, compression médullaire (pression au niveau de la moelle épinière), atteintes osseuses dues à la radiothérapie ou la chirurgie, hypercalcémie (taux élevés de calcium dans le sang). Zometa peut également être utilisé pour le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs.

Dans quel cas Zometa devait-il être utilisé?

Dans la nouvelle indication, Zometa devait être utilisé pour prévenir les fractures et la perte osseuse chez les femmes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade précoce et traitées par des médicaments anticancéreux appelés inhibiteurs de l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase comprennent l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane et peuvent induire une perte osseuse et des fractures comme effets indésirables.

Comment Zometa doit-il agir?

Le principe actif de Zometa, l'acide zolédronique, est un bisphosphonate. Il stoppe l'action des ostéoclastes, les cellules de l'organisme qui interviennent dans la dégradation du tissu osseux. Il en résulte une diminution de la perte osseuse, ce qui contribue à rendre les os moins susceptibles de se fracturer et qui peut être utile dans la prévention des fractures.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande auprès du CHMP?

L'efficacité de Zometa dans la prévention de la perte osseuse a fait l'objet de deux études principales incluant au total 1 667 femmes ménopausées et traitées pour un cancer du sein à un stade précoce par le létrozole (un inhibiteur de l'aromatase). Les deux études visaient à observer les effets de l'instauration du traitement par Zometa en même temps que celui par le létrozole, comparés aux effets de l'attente jusqu'à ce qu'il y ait une perte osseuse significative ou une preuve de fracture avant d'instaurer le traitement par Zometa. Le principal critère d'efficacité était la modification de la «densité minérale osseuse» (la quantité d'os) de la colonne vertébrale, entre le début de l'étude et un an après. La densité minérale osseuse a été mesurée en utilisant un type spécial de rayons X, appelé «absorptiométrie biphotonique à rayons X» ou DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*).

La société a également comparé les résultats de ces études à ceux d'études menées avec Aclasta, un autre médicament contenant lui aussi de l'acide zolédronique, mais qui est utilisé pour la prévention des fractures chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Cette comparaison avait pour but de fournir des informations sur l'effet de l'acide zolédronique sur les fractures osseuses chez des femmes traitées par des inhibiteurs de l'aromatase.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande était au jour 90 quand la société l'a retirée. Après que le CHMP eut évalué les réponses de la société à une liste de questions, il restait encore en suspens quelques points non résolus.

Habituellement, après réception d'une demande de modification d'une autorisation de mise sur le marché, l'adoption d'un avis par le CHMP nécessite 90 jours au plus. En règle générale, après avis du CHMP, la Commission européenne met à jour la licence dans les six semaines environ.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et de la réponse de la société à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait quelques inquiétudes et a adopté provisoirement l'avis que Zometa n'aurait pas pu être approuvé pour la prévention des fractures et de la perte osseuse chez les femmes traitées par des inhibiteurs de l'aromatase.

Quelles étaient les principales inquiétudes du CHMP?

Le CHMP s'inquiétait de la manière dont les deux études principales étaient conçues, dans la mesure où elles ne portaient pas directement sur les fractures osseuses. Bien que Zometa parût réduire la perte osseuse quand le traitement était commencé en même temps que le létrozole, le CHMP n'était pas convaincu de la pertinence de ce résultat en l'absence d'informations appropriées sur les fractures. La société n'a pas résolu ce point en fournissant des informations sur les fractures issues d'études concernant Aclasta dans le traitement de l'ostéoporose.

Le comité avait également des inquiétudes du fait de l'insuffisance d'informations montrant que la dose de Zometa utilisée dans les études était la plus appropriée pour ces patientes.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, le point de vue du CHMP était que les bénéfices de Zometa n'avaient pas été suffisamment démontrés et que les éventuels bénéfices ne compensaient pas les risques identifiés.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de sa demande?

La lettre de la société notifiant à l'EMA le retrait de sa demande est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant à des essais cliniques avec Zometa?

La société a informé le CHMP que ce retrait n'a aucun effet sur les patients actuellement impliqués dans des essais cliniques avec Zometa. Si vous participez à une étude clinique et si vous avez des questions, contactez votre médecin.

Qu'en est-il de l'utilisation de Zometa pour la prévention des complications osseuses et de l'hypercalcémie?

Il n'y a pas de conséquences sur l'utilisation de Zometa pour les indications autorisées, pour lesquelles le rapport bénéfices/risques reste positif.