

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de

**la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des
formulations injectables de calcitonine et de**

**la suspension des autorisations de mise sur le marché des formulations
intranasales de calcitonine**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la calcitonine (voir Annexe I)

La calcitonine est un composé hypocalcémique sécrété par la thyroïde. Ses propriétés hypocalcémiques sont engendrées principalement par l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Les formulations parentérales de calcitonine ont été autorisées pour la première fois en Europe en 1973. Depuis 1987, la calcitonine est disponible en formulation intranasale. La calcitonine est actuellement autorisée dans la majorité des États membres européens.

La calcitonine injectable est disponible sous la forme d'une solution pour injection ou pour perfusion à 50, 100 ou 200 unités internationales (UI)/ml. Une UI correspond à environ 0,2 µg de calcitonine de saumon de synthèse. Le produit peut être administré par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse. La formulation intranasale est disponible à 100 ou 200 unités internationales (UI)/ml.

Plus récemment, une nouvelle formulation orale de la calcitonine a été développée. Elle consiste en l'hormone peptidique et 5-CNAC [acide 8-(N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl) amino caprylique], un peptide nouvellement développé améliorant l'absorption gastro-intestinale. Cette nouvelle formulation orale n'a été soumise pour approbation dans aucun des États membres de l'UE.

Des inquiétudes quant à l'efficacité dans certaines indications ont précédemment été soulevées, donnant lieu à une saisine au titre de l'article 12 de la directive 75/319/CE (correspondant à l'article 31 de la directive 2001/83/CE), en 2000. Après examen des données disponibles, le CHMP (anciennement CPMP) a adopté, le 21 novembre 2002, un avis relatif à un rapport bénéfice/risque favorable de la calcitonine injectable dans les indications suivantes:

- prévention de la perte osseuse aiguë due à une immobilisation soudaine, comme celle des patients présentant des fractures ostéoporotiques récentes;
- maladie de Paget;
- hypercalcémie maligne.

Pour la calcitonine intranasale, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme étant favorable uniquement dans:

- le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique établie, afin de réduire le risque de fractures vertébrales. Une diminution des fractures de la hanche n'a pas été démontrée.

Une décision de la Commission relative à cette précédente procédure de saisine a été publiée le 12 juin 2003.

Des inquiétudes concernant une association possible entre la calcitonine et le cancer de la prostate ont été soulevées et examinées à différentes reprises. Cependant, l'examen des données disponibles auquel les autorités nationales compétentes ont alors procédé n'a pas indiqué de relation de cause à effet. Cette question a toutefois été maintenue sous étroite surveillance.

En novembre 2010, des résultats de sécurité préliminaires concernant le cancer de la prostate ont été obtenus lors de deux essais cliniques réalisés avec la nouvelle formulation orale de calcitonine. Sur la base de ces nouvelles informations de sécurité, le Royaume-Uni a demandé l'avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP), au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la calcitonine doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le CHMP a examiné les preuves actuellement disponibles de l'efficacité à court terme et à long terme de la calcitonine dans les indications autorisées (conformément à la décision de la Commission du 12 juin 2003) et les informations sur le risque de cancer liés à la calcitonine, issues d'études pré-cliniques, d'essais cliniques, de déclarations spontanées après commercialisation, d'études pharmaco-épidémiologiques et de la littérature publiée. Le CHMP a également examiné les informations fournies par des tiers au cours de la procédure de saisine.

- **Efficacité**

Les indications actuellement autorisées, conformément au résultat de la précédente procédure de saisine achevée en 2003, ont été examinées au cours de la présente procédure.

Outre la littérature publiée relative à l'utilisation de la calcitonine injectable pour l'hypercalcémie maligne, son utilisation établie en pratique clinique étaye également cette indication.

En ce qui concerne l'utilisation de la calcitonine injectable dans la prévention de la perte osseuse aiguë, la preuve de son efficacité est fondée sur la littérature publiée. Le CHMP a convenu que des éléments de preuve de l'efficacité dans cette indication ont été fournis, principalement par l'étude de Tsakalakos *et al.*

Pour la maladie de Paget, la preuve de l'efficacité repose sur la littérature publiée relative à plusieurs petites études, dans lesquelles la durée du traitement était dans la plupart des cas de 3 à 18 mois. Sur la base de ces données, le CHMP a confirmé les bénéfices de la calcitonine injectable dans le traitement de courte durée de la maladie de Paget.

L'indication de prévention des fractures dans l'ostéoporose est étayée par des résultats d'une étude de taille raisonnable, contrôlée contre placebo, en double aveugle, dénommée étude PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures* - Prévention de la récurrence des fractures ostéoporotiques). Cette étude pivot a montré qu'une seule des doses étudiées, 200 UI de calcitonine/jour, était associée à un effet statistiquement significatif, bien que pour cette dose la signification statistique n'ait pas été atteinte lors de l'analyse des résultats des patients présentant au moins 2 nouvelles fractures vertébrales. Outre l'absence d'une relation dose-réponse, les résultats de cette étude pâtissent également d'importantes limites méthodologiques (absence d'ajustement pour tests multiples et pourcentage très élevé de patients ayant interrompu l'étude). Même en faisant abstraction de ces limites, le bénéfice clinique global de la calcitonine dans l'ostéoporose paraît très modeste, avec une réduction absolue d'environ 6 % et 1,7 % respectivement chez les patients présentant plus d'une et plus de deux nouvelles fractures vertébrales, par rapport aux patients sous placebo.

- **Sécurité**

Durant cette procédure, le CHMP a examiné les preuves disponibles concernant le risque de cancer lors de l'utilisation de la calcitonine.

Les résultats de la plus vaste des études menées avec la calcitonine intranasale, l'étude CT320 (également dénommée étude PROOF), apportent quelques éléments de preuve d'un risque accru de cancer au sein du groupe de patients sous calcitonine par rapport au groupe de patients sous placebo, même si les résultats rapportés n'atteignent pas la signification statistique [risque relatif, IC à 95 % : 1,47 (0,91 - 2,36)].

Des preuves supplémentaires d'une association possible entre la calcitonine et le risque de cancer sont fournies par une méta-analyse de 17 études randomisées, contrôlées, en double aveugle, menées avec

la calcitonine intranasale par l'un des titulaires des AMM. Le risque relatif estimé pour l'incidence du cancer dans ces essais menés chez des patients traités par la calcitonine était de 1,61 (1,11 - 2,34). En incluant les essais dans lesquels aucun cas de malignité n'a été signalé, le risque relatif estimé est de 2,12. L'augmentation du risque absolu de cancer chez les patients traités par la calcitonine par comparaison avec un placebo dans les essais de traitement intranasal était de 2,36 %. Les malignités les plus fréquemment signalées dans ces essais étaient le carcinome basocellulaire et le cancer du sein.

De plus, l'analyse de la mortalité a révélé que seuls des patients traités par la calcitonine étaient décédés de cancer au cours de ces essais, ce qui laisse entendre que la calcitonine accélère la croissance tumorale.

Des preuves supplémentaires d'une association positive entre la calcitonine et le cancer ont été apportées par l'analyse d'essais menés récemment avec la nouvelle formulation orale de la calcitonine. Deux d'entre eux étaient des études portant sur l'ostéoartrite (C2301 et C2302), dans lesquelles les patients avaient reçu 0,8 mg deux fois par jour. La troisième était l'étude A2303, une étude de phase III menée avec la nouvelle formulation orale de la calcitonine, chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose.

Dans le premier de ces essais (étude C2301), une augmentation du risque de cancer statistiquement significative a été rapportée chez les patients traités par la calcitonine par rapport au placebo [rapport des taux d'incidence de 4,13 (1,67 - 10,19)]. La malignité la plus fréquemment signalée dans cette étude était le cancer de la prostate. Par conséquent, un programme intensif de dépistage post-hoc du cancer de la prostate a été mis en œuvre pour tous les patients de sexe masculin dans les deux essais portant sur l'ostéoartrite. L'augmentation du risque de cancer dû à la calcitonine dans les deux autres essais menés avec la nouvelle formulation orale n'était pas statistiquement significative: rapport des taux d'incidence de 1,61 (0,81 - 3,16) et 1,10 (0,82 - 1,48) respectivement pour les études C2302 et A2303. Des explications possibles pour ces résultats divergents sont la dose plus faible utilisée dans l'essai portant sur l'ostéoporose et l'interruption prématurée par les patients de sexe masculin, suivie d'un programme intensif de dépistage du cancer de la prostate dans le second essai portant sur l'ostéoartrite, qui a permis d'identifier des cas supplémentaires et qui a pu masquer d'éventuels déséquilibres des cas de cancer dans les différents groupes de traitement participant à ces essais. Cependant, dans tous les essais, il a été rapporté une incidence plus élevée de malignités chez les patients traités par la calcitonine par rapport aux patients sous placebo. De plus, la méta-analyse des essais menés avec la nouvelle formulation a mis en évidence une augmentation statistiquement significative du rapport des taux d'incidence chez les patients traités par la calcitonine, 1,33 (1,035 - 1,72), similaire à l'augmentation observée au cours des essais menés avec la formulation intranasale. Fait important, la mortalité par cancer était là encore considérablement plus élevée chez les patients traités par la calcitonine dans ces essais, par comparaison avec les patients sous placebo: 7 cas (37,5 %) contre 2 (10,5 %).

Concernant le cancer de la prostate, des informations sur les taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) chez tous les patients de sexe masculin dans les deux premières études portant sur l'ostéoartrite, C2301 et C2302, ont montré que la calcitonine n'a pas d'effet sur les taux de PSA. Toutefois, l'analyse des taux de PSA seule n'a qu'une valeur limitée, car il est connu que des facteurs autres que le cancer de la prostate peuvent influencer sur les valeurs de PSA, et elle ne peut expliquer l'incidence plus élevée de cancer de la prostate chez les patients traités par la calcitonine. Plusieurs études publiées, dans lesquelles des lignes cellulaires de cancer de la prostate et des modèles animaux ont été utilisés, ont également suggéré que la calcitonine joue un rôle dans la progression du cancer de la prostate. Bien que ces études prises isolément aient été considérées jusqu'ici comme très insuffisantes pour établir un lien de cause à effet en raison de limites importantes et de l'absence d'une

quelconque preuve robuste du risque chez l'homme, elles laissent supposer une nouvelle signification à la lumière des données plus récentes issues des essais cliniques menés avec la calcitonine.

Des données provenant de la base de données de pharmacovigilance de Sanofi-Aventis et de la base de données de sécurité globale de Novartis ont également été analysées pour identifier tous les cas correspondant au système de classes d'organes (SOC) «Tumeurs bénignes, malignes et non précisées». En gardant à l'esprit le fait que la majorité des cas sont très peu documentés, l'établissement d'un lien de causalité pour un événement indésirable tel que le cancer uniquement sur la base des rapports spontanés n'est pas faisable.

La cohérence des résultats obtenus dans les essais d'utilisation orale et intranasale suggère que les événements signalés ont une relation causale avec la calcitonine. La majorité des cas de cancer rapportés dans les essais menés avec la calcitonine sont survenus après 12 mois de traitement. Une explication possible pour le délai d'apparition relativement court est que la calcitonine favorise plutôt la croissance tumorale au lieu de l'oncogenèse, comme cela a également été suggéré dans la littérature publiée sur le rôle de la calcitonine dans le cancer de la prostate. Cependant, malgré la probabilité d'une participation de la calcitonine au développement du cancer, le mécanisme exact qui pourrait expliquer l'augmentation de la survenue de malignités chez les patients traités par la calcitonine n'est pas entièrement élucidé.

La baisse de l'utilisation de la calcitonine au cours des dernières années suggère que les possibilités sont limitées pour une étude plus poussée de l'association au moyen d'études épidémiologiques, qui seraient de toute façon difficiles à mener et à contrôler correctement pour tous les facteurs confondants possibles pour le cancer.

Globalement, les essais menés sur l'utilisation intranasale et orale de la calcitonine semblent apporter des preuves suffisantes et cohérentes du lien entre la calcitonine et un risque accru de cancer. Cela est très probablement dû à une accélération de la croissance tumorale, qui a également été suggérée dans la littérature publiée.

Conclusion générale

- Traitement de l'ostéoporose pour réduire le risque de fractures vertébrales (formulation intranasale)

Les données d'efficacité limitées dans cette indication doivent être mises en balance avec un risque accru de cancer, comme le démontre l'analyse des essais menés avec la calcitonine. La cohérence des preuves dans l'ensemble des données des essais cliniques indique fortement un lien de cause à effet. Malgré une certaine incertitude quant à la véritable ampleur de ce risque, qui s'avère différente pour les divers essais, le risque relatif est invariablement plus élevé chez les patients traités par la calcitonine, comparé à celui observé chez les patients sous placebo.

Compte tenu des preuves limitées de l'efficacité, du risque de cancer associé à l'utilisation de la calcitonine et de la longue durée de traitement que nécessite cette indication, le rapport bénéfice/risque pour la formulation intranasale de la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose pour réduire le risque de fractures vertébrales, qui est la seule indication pour cette forme pharmaceutique, est considéré comme étant négatif.

- Traitement de la maladie de Paget (formulation injectable)

Comme exposé précédemment, l'efficacité de la calcitonine dans le traitement de la maladie de Paget est limitée et elle est partiellement validée par son utilisation bien connue et sa plausibilité pharmacologique.

Au vu des inquiétudes concernant la sécurité, le CHMP était d'avis qu'il était nécessaire de restreindre la population cible pour cette indication. Tenant compte de la disponibilité d'alternatives thérapeutiques dans cette indication, le CHMP a convenu que l'utilisation de la calcitonine dans la maladie de Paget doit être limitée à 3 mois et uniquement chez les patients qui ne répondent pas à d'autres traitements ou chez lesquels ces traitements ne sont pas appropriés, par exemple les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple chez des patients qui présentent un risque de fracture pathologique imminente, le CHMP a accepté que le traitement puisse être prolongé jusqu'à une durée maximale recommandée de 6 mois. Il a également été accepté qu'un renouvellement périodique du traitement puisse être envisagé chez ces patients, en tenant compte des bénéfices potentiels et de l'association entre le cancer et l'utilisation de longue durée de la calcitonine.

- Prévention de la perte osseuse aiguë due à une immobilisation soudaine, comme chez les patients présentant des fractures ostéoporotiques récentes (formulation injectable)

Seules des preuves limitées de l'efficacité dans cette indication sont disponibles. Toutefois, la courte durée de l'utilisation de la calcitonine prévue chez ces patients devrait minimiser le risque potentiel de cancer et, dès lors, le rapport bénéfice/risque est jugé positif, mais la durée du traitement doit être limitée. La durée de traitement recommandée est de 2 semaines et ne doit en aucun cas dépasser 4 semaines.

- Traitement de l'hypercalcémie maligne (formulation injectable)

L'efficacité de la calcitonine dans cette indication est étayée par l'utilisation établie de la calcitonine en pratique clinique. Compte tenu de la nature de l'indication dans le contexte de cancer avancé, le rapport bénéfice/risque dans cette indication est considéré comme restant positif.

Mesures de minimisation des risques

Afin de conserver un rapport bénéfice/risque positif pour les indications de la formulation injectable des médicaments contenant de la calcitonine, le CHMP a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit, principalement en ce qui concerne le risque de cancer.

Le CHMP a également approuvé une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, *Dear Healthcare Professional Communication*), pour diffuser les résultats du présent examen.

Rapport bénéfice / risque

Le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations injectables contenant de la calcitonine indiquées dans le traitement de la maladie de Paget et de l'hypercalcémie maligne, ainsi que dans la prévention de la perte osseuse aiguë due à une immobilisation soudaine, reste positif dans les conditions normales d'utilisation, sous réserve de restrictions de l'indication (pour la maladie de Paget), d'une durée de traitement limitée et de l'introduction de mises en garde dans les informations sur le produit.

Le comité a également conclu que le rapport bénéfice/risque de la formulation intranasale contenant de la calcitonine indiquée pour le traitement de l'ostéoporose n'est plus positif dans les conditions normales d'utilisation et recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché correspondantes.

Pour que la suspension soit levée, le ou les titulaires des AMM doivent présenter de nouveaux résultats d'études randomisées et contrôlées, permettant de démontrer de façon solide que les bénéfices des médicaments contenant de la calcitonine sont supérieurs à leurs risques chez les patients souffrant d'ostéoporose et en tenant compte du risque accru de cancer et de mortalité par cancer associé à l'utilisation de longue durée de la calcitonine.

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de l'avis du CHMP et des recommandations formulées lors de la réunion du CHMP de juillet 2012, une demande de réexamen a été reçue le 8 août 2012, de la part de l'un des titulaires des AMM, Therapicon, qui était concerné par la procédure de saisine. Les motifs du réexamen ont été reçus le 22 septembre 2012. Le réexamen de l'avis du CHMP concernait le rapport bénéfice/risque de la formulation intranasale de la calcitonine dans l'indication «*traitement de l'ostéoporose visant à réduire le risque de fractures vertébrales*».

Les points scientifiques de désaccord, présentés dans les motifs détaillés des titulaires des AMM, comprenaient des aspects relatifs à l'efficacité, des aspects relatifs à la sécurité liés au risque de cancer (questions non cliniques, de pharmacovigilance et statistiques) et l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque. Les conclusions du CHMP en réponse à ces différents points soulevés par le titulaire de l'AMM sont présentées ci-dessous.

Le CHMP a également consulté un groupe d'experts, le 6 novembre 2012, pour recueillir leur avis sur plusieurs questions.

- Aspects relatifs à l'efficacité

Le CHMP reconnaît que l'étude PROOF apporte des éléments étayant l'efficacité en ce qui concerne le taux de fractures vertébrales dans le groupe de sujets ayant reçu la dose de 200 UI, correspondant à une valeur de p de 0,032 et sans modifications statistiquement significatives dans les groupes de sujets ayant reçu la dose inférieure (100 UI) ou supérieure (400 UI). Toutefois, conformément à la précédente conclusion du CHMP, l'absence de réponse en fonction de la dose dans cette étude soulève des inquiétudes, tout comme en ce qui concerne d'autres limites méthodologiques.

Le titulaire de l'AMM a fait valoir que l'amélioration de la densité minérale osseuse (DMO) sous-estime l'efficacité concernant le risque de fractures. Le CHMP a jugé que la DMO est toujours considérée comme un important marqueur de substitution, qui s'est avéré présenter une augmentation modeste mais statistiquement significative par comparaison avec le placebo.

- Aspects relatifs à la sécurité

Le titulaire de l'AMM a abordé plusieurs questions non cliniques, de pharmacovigilance et statistiques concernant l'évaluation par le CHMP du risque de cancer lors de l'utilisation de médicaments contenant de la calcitonine.

Aspects non cliniques

Le CHMP est d'avis qu'il est impossible de tirer une conclusion en ce qui concerne le lien entre la calcitonine et l'évolution du cancer à partir des résultats des études *in vitro* non cliniques publiées. Les données suggèrent qu'il existe un certain lien pour le cancer de la prostate, mais ces résultats ne peuvent être généralisés. Les études non cliniques les plus pertinentes sont les essais menés sur la carcinogénicité chronique chez le rat et la souris et elles ne sont pas concluantes quant au potentiel carcinogène de la calcitonine.

Éléments statistiques (méta-analyse)

Le titulaire de l'AMM a également soulevé certains points relatifs aux défauts méthodologiques de la méta-analyse des 17 études portant sur la calcitonine intranasale et a présenté une nouvelle analyse des données. Le titulaire de l'AMM fait valoir qu'il manque dans la méta-analyse une déclaration définie selon la méthode PICO (*population, intervention, comparison and outcome*). Le CHMP a noté que toute méta-analyse déclenchée par un signal de sécurité sera toujours, par définition, réalisée *post-hoc*, l'objectif d'une telle analyse étant d'exclure quantitativement un effet nocif potentiel pour les patients. À cette fin, le CHMP a jugé que la méthodologie utilisée était suffisante.

Le titulaire de l'AMM met également en doute la validité de la preuve fournie par les essais cliniques disponibles établissant l'efficacité du produit, en soutenant que la preuve n'est pas valable pour la sécurité en raison de facteurs de confusion. Alors que cet argument pourrait être valable pour des études observationnelles, le CHMP est d'avis qu'un éventuel biais dans des essais cliniques randomisés, susceptible d'être en faveur de l'un des bras de traitement, est improbable, car la procédure de randomisation aboutit à des groupes suffisamment bien équilibrés. Le CHMP a tout de même conclu qu'il y a des éléments de preuve d'un risque accru de cancer chez les sujets exposés, avec un certain degré de cohérence, en particulier entre les études plus vastes.

Le titulaire de l'AMM considère que l'exclusion de la méta-analyse de quatre études, dans lesquelles aucun cas de cancer n'a été observé, manque de fondement. Alors que le CHMP reconnaît que l'inclusion ou l'exclusion d'essais uniques conduit à un ajustement du risque relatif estimé global dans différentes directions, il est admis qu'il est raisonnable de mener une liste d'analyses de sensibilité pour évaluer la robustesse des résultats. Les différences ne sont pas jugées suffisamment convaincantes pour modifier la précédente conclusion du CHMP concernant un risque accru de cancer avec les médicaments contenant de la calcitonine.

Le titulaire de l'AMM met en question les résultats de la méta-analyse, en raison de l'utilisation de modèles à effets fixes en présence d'une hétérogénéité. Le CHMP estime que bien que cet argument puisse être valable pour la méta-analyse réalisée sur les études menées avec les formulations orales, il ne peut s'appliquer à l'analyse de tous les essais portant sur les formulations intranasales, dans lesquelles aucune hétérogénéité claire n'est observée. En outre, au-delà de toute discussion de la question de savoir si une signification statistique est atteinte dans certains cas ou non, il y a une tendance manifeste, constante et claire d'un risque accru de cancer. Dans ce contexte, la signification statistique est remplacée par l'importance clinique.

Le titulaire de l'AMM a également souligné l'utilisation du risque relatif estimé, qui a une probabilité plus élevée de fournir un résultat significatif que le risque relatif (RR) correspondant. Le CHMP était cependant d'avis qu'indépendamment du fait que le risque relatif estimé ou le risque relatif réel soit utilisé, le signal est manifeste et peut même être en partie évalué en considérant les taux bruts. L'incohérence dans la synthèse des statistiques présentée est reconnue par le CHMP, mais la conséquence sur l'interprétation globale doit être considérée comme marginale ou inexistante.

Le titulaire de l'AMM a également discuté l'absence de lien de causalité sur la base des critères de Bradford-Hill, qui ont été pris en compte et évalués. Toutefois, aucun des arguments présentés ne réfute la conclusion tirée des résultats des études intranasales (et orales), qui suggèrent qu'il y a un risque accru de cancer associé à l'utilisation de la calcitonine.

Pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM a discuté le faible nombre de cas de cancer signalés spontanément avec la calcitonine après commercialisation. Le CHMP a noté que le faible signalement n'est pas surprenant dans cette situation particulière, dans laquelle l'événement examiné (à savoir des cancers) n'est pas rare dans la population cible, qui reçoit par ailleurs de nombreux médicaments concomitants, dans laquelle le risque augmente au fil du temps et rend très improbable le fait que les médecins puissent établir un lien possible. Un autre facteur qui pourrait expliquer la faible fréquence de signalement est le fait que la calcitonine est autorisée depuis près de 40 ans. Par conséquent, le faible nombre de cas de cancer chez les patients qui sont ou ont été traités par la calcitonine figurant dans les bases de données de sécurité mondiales ne permet de tirer aucune conclusion, surtout quand il est mis en balance avec des données provenant d'essais cliniques.

- Évaluation globale du rapport bénéfice/risque

Comme mentionné précédemment, il est reconnu que l'étude PROOF montre une efficacité modeste de la calcitonine s'agissant de la réduction du risque de fractures vertébrales. Cependant, la nouvelle preuve concernant le risque de cancer a des conséquences sur le profil de sécurité des médicaments contenant de la calcitonine.

La méta-analyse des études portant sur la calcitonine intranasale montre que les données suggèrent une augmentation du risque de cancer chez les patients traités par la calcitonine intranasale, par comparaison avec le placebo. Comme attendu, le risque de cancer augmente, lorsque les quatre études ne faisant état d'aucun événement sont exclues. Ces données sont également étayées par la méta-analyse des 3 études (C2301, C2302 et A2303) réalisées avec les formulations orales.

En reconnaissant les limites potentielles des essais cliniques inclus dans l'analyse, il convient de mettre en balance le risque accru de cancer observé avec le bénéfice modeste de la calcitonine.

Conclusion générale de la procédure de réexamen

L'objet du réexamen était le rapport bénéfice/risque de la formulation intranasale de médicaments contenant de la calcitonine dans l'indication «traitement de l'ostéoporose visant à réduire le risque de fractures vertébrales».

Se fondant sur l'ensemble des données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité des médicaments intranasaux contenant de la calcitonine et ayant pris note de l'avis émis lors de la réunion d'experts *ad-hoc*, le CHMP a confirmé sa conclusion initiale, selon laquelle l'efficacité limitée dans cette indication doit être mise en balance avec la preuve, fournie par des essais cliniques, d'un risque accru de cancer lors de l'utilisation de longue durée de la calcitonine.

Compte tenu de la preuve limitée de l'efficacité, du risque de cancer lors de l'utilisation de médicaments contenant de la calcitonine et du traitement de longue durée nécessaire dans cette indication, le rapport bénéfice/risque de la formulation intranasale de la calcitonine pour le traitement de l'ostéoporose visant à réduire le risque de fractures vertébrales, qui est la seule indication pour cette forme pharmaceutique, est jugé négatif.

En conséquence, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque de la formulation intranasale contenant de la calcitonine indiquée pour le traitement de l'ostéoporose n'est plus positif dans les conditions normales d'utilisation et recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché correspondantes.

Pour que la suspension soit levée, le(s) titulaire(s) des autorisations de mise sur le marché doivent présenter de nouvelles données randomisées et contrôlées, qui permettront de démontrer solidement que les bénéfices des médicaments contenant de la calcitonine sont supérieurs à leurs risques chez les patients atteints d'ostéoporose, en tenant compte du risque accru de cancer et de mortalité par cancer associé à l'utilisation de longue durée de la calcitonine.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments injectables contenant de la calcitonine

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la calcitonine;
- le comité a pris en considération toutes les données disponibles relatives à l'efficacité et à la sécurité des médicaments contenant de la calcitonine, en particulier de nouvelles données concernant le risque de cancer;

- le comité est d'avis que des résultats d'études cliniques apportent des preuves d'un risque accru de cancer lors de l'utilisation de longue durée de la calcitonine.
- le comité a par conséquent examiné le rapport bénéfice/risque des médicaments injectables contenant de la calcitonine dans les conditions normales d'utilisation dans chacune des indications autorisées et a conclu que:
 - o pour le traitement de la maladie de Paget, le rapport bénéfice/risque reste positif, à condition que la durée d'utilisation soit limitée à 3 mois et uniquement chez les patients qui ne répondent pas à d'autres traitements ou chez lesquels ces traitements ne sont pas appropriés, par exemple les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. La durée de traitement peut être prolongée jusqu'à 6 mois au maximum dans des circonstances exceptionnelles et un renouvellement périodique du traitement peut être envisagé;
 - o pour la prévention de la perte osseuse aiguë due à une immobilisation soudaine, comme chez les patients présentant des fractures ostéoporotiques récentes, le rapport bénéfice/risque reste positif, à condition que la durée de traitement soit limitée à 2 semaines et ne dépasse pas en tout état de cause 4 semaines;
 - o pour le traitement de l'hypercalcémie maligne, le rapport bénéfice/risque reste positif, à condition que la durée du traitement soit limitée à une période la plus courte possible en utilisant la dose minimale efficace;
- le comité a considéré que pour conserver un rapport bénéfice/risque positif pour les indications ci-dessus, des modifications supplémentaires doivent être incluses dans les informations sur le produit (rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 4.8 Effets indésirables) concernant le risque de cancer,

le comité recommande en conséquence la modification des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la calcitonine (formulations injectables) conformément aux modifications apportées aux informations sur le produit exposées à l'Annexe III de l'avis du CHMP.

Motifs de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la calcitonine intranasale

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la calcitonine;
- le comité a pris en considération toutes les données disponibles relatives à l'efficacité et à la sécurité des médicaments contenant de la calcitonine, en particulier de nouvelles données concernant le risque de cancer;
- le comité est d'avis que des résultats d'études cliniques apportent des preuves d'un risque accru de cancer lors de l'utilisation de longue durée de la calcitonine;
- le comité, à la lumière de l'examen précédent et de l'absence de nouvelles données d'efficacité, a estimé que les médicaments contenant de la calcitonine intranasale peuvent être efficaces dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique établie afin de réduire le risque de fractures vertébrales. Cependant, la preuve de l'efficacité des médicaments intranasaux contenant de la calcitonine dans cette indication reste limitée;
- le comité a également pris en compte le fait que chez les patients souffrant d'ostéoporose, le traitement par la calcitonine intranasale doit être de longue durée;

- au vu des nouvelles inquiétudes concernant la sécurité, liées au risque de cancer lors de l'utilisation de longue durée, et de l'efficacité limitée de la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose, le comité estime que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le rapport bénéfice/risque des formulations intranasales des médicaments contenant de la calcitonine n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation,

le comité recommande en conséquence la suspension des autorisations de mise sur le marché pour la formulation intranasale de calcitonine.

Les conditions pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont exposées à l'Annexe IV de l'avis.