

Londýn 17. ledna 2008
EMA/31266/2008

OTÁZKY A ODPOVĚDI TÝKAJÍCÍ SE STAŽENÍ ŽÁDOSTI O ZMĚNU REGISTRACE přípravku ZOMETA

Mezinárodní nechráněný název (INN): *kyselina zoledronová*

Dne 15. listopadu 2007 společnost Novartis Europharm Limited oficiálně oznámila Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), že se rozhodla stáhnout svou žádost o doplnění nové indikace přípravku Zometa při prevenci vzniku fraktur a ztrát kostní tkáně u žen v postmenopauzálním období s karcinomem prsu raného stadia, které jsou léčeny inhibitory aromatázy.

Co je Zometa?

Zometa je lék obsahující účinnou látku kyselinu zoledronovou. Je k dispozici ve formě prášku a rozpouštědla pro přípravu infuzního roztoku (kapání do žíly) a ve formě koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.

Přípravek Zometa je již schválen pro použití k prevenci kostních komplikací u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, které postihuje kostní tkáň. Mezi tyto komplikace patří fraktury (zlomeniny kostí), kompresivní zlomeniny obratlů (tlak na míchu), poruchy kostí vyžadující radiační nebo chirurgickou léčbu a hyperkalcémie (vysoké hladiny vápníku v krvi). Přípravek Zometa může být také použit k léčbě nádorem indukované hyperkalcémie.

Na co měl být přípravek Zometa používán?

V této nové indikaci měl být přípravek Zometa používán k prevenci vzniku fraktur a ztrát kostní tkáně u žen v postmenopauzálním období s karcinomem prsu raného stadia, které byly léčeny protinádorovými léky nazývanými inhibitory aromatázy. Mezi inhibitory aromatázy patří anastrozol, letrozol a exemestan. Vedlejším účinkem těchto léků může být ztráta kostní tkáně a vznik fraktur kostí.

Jak měl přípravek Zometa působit?

Účinná látka v přípravku Zometa, kyselina zoledronová, patří do skupiny bisfosfonátů. Tato látka inhibuje aktivitu osteoklastů, buněk lidského těla, které se podílejí na rozpadu kostní tkáně. Inhibice aktivity osteoklastů vede ke zmírnění ztrát kostní tkáně. Omezením těchto ztrát se snižuje pravděpodobnost poškození kosti, což může být přínosné pro prevenci vzniku fraktur.

Jakou dokumentaci předložila společnost výboru CHMP na podporu své žádosti?

Účinnost přípravku Zometa při prevenci ztrát kostní tkáně byla zkoumána ve dvou hlavních studiích, které zahrnovaly celkem 1 667 žen v postmenopauzálním období s karcinomem prsu raného stadia léčených lentazolem (inhibitor aromatázy). Obě studie se zaměřily na porovnání účinků léčby přípravkem Zometa a účinků léčby letronazolem tak, že v jedné skupině byly přípravky podávány současně a v druhé byla léčba přípravkem Zometa nasazena v době, kdy byla již prokázána významná ztráta kostní tkáně nebo známky fraktury kosti. Hlavním měřítkem hodnocení účinnosti byla změna v hustotě kostní tkáně (množství kosti) v oblasti obratlů v období trvajícím jeden rok od začátku studie. Hustota kostní tkáně byla měřena metodou „dvouenergetické rentgenové absorpciometrie“ (DEXA) – vyšetření pomocí speciálního typu rentgenových paprsků.

Společnost také porovnávala výsledky těchto studií s výsledky studií prováděných s přípravkem Aclasta, dalším typem přípravku obsahujícím kyselinu zoledronovou. Tento přípravek je ale užíván k prevenci vzniku fraktur u žen trpících osteoporózou v postmenopauzálním období. Toto srovnání

mělo za cíl poskytnout informace o účinku kyseliny zoledronové na vznik fraktur kostí u žen, které byly léčeny inhibitory aromatázy.

V jaké fázi bylo posuzování žádosti v době, kdy byla stažena?

Společnost stáhla svou žádost 90. den od jejího podání. Poté, co výbor CHMP posoudil odpovědi společnosti na seznam otázek, stále zbývalo několik nedořešených témat.

Výbor CHMP obvykle posoudí žádost o změnu registrace do 90 dní od jejího doručení. Poté, co CHMP vydá své stanovisko, Evropská komise obvykle provede aktualizaci licence přibližně do šesti týdnů.

Jaké bylo doporučení výboru CHMP v dané době?

Na základě vyhodnocení údajů a odpovědí společnosti na seznam otázek výboru CHMP měl výbor CHMP v době stažení žádosti určité obavy a jeho přechodné stanovisko bylo, že přípravek Zometa nemůže být schválen pro použití k prevenci vzniku fraktur a ztrát kostní tkáně u žen léčených inhibitory aromatázy.

Čím byl výbor CHMP nejvíce znepokojen?

Výbor CHMP vyjádřil pochybnosti o způsobu, jakým byly obě studie navrženy vzhledem k tomu, že se bezprostředně nesoustředily na problematiku fraktur kostí. Ačkoliv se zdálo, že pokud se přípravek Zometa začne podávat současně s letrozolem, tak snižuje ztrátu kostní tkáně, výbor CHMP nebyl přesvědčen o relevantnosti tohoto faktu vzhledem k nedostatku přiměřených informací týkajících se fraktur. Tuto překážku se nepodařilo překonat ani tím, že byla poskytnuty údaje o frakturách získané ze studií s podáváním přípravku Aclasta při léčbě osteoporózy.

Výbor CHMP vyjádřil znepokojení nad tím, že nebylo dostatečně prokázáno, že dávka přípravku Zometa užívaná ve studiích byla skutečně vhodná pro tyto pacienty.

Proto v době stažení žádosti zastával výbor CHMP názor, že nebyl dostatečně prokázán přínos přípravku Zometa a že přínos přípravku nepřevážil možná rizika.

Jaké důvody ke stažení žádosti uvedla společnost?

Dopis, v němž společnost uvědomuje Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o stažení žádosti, je k dispozici [zde](#).

Jaké důsledky má stažení žádosti pro pacienty, kteří jsou zařazeni do klinických studií a užívají přípravek Zometa?

Společnost informovala výbor CHMP, že stažení žádosti nemá žádné důsledky pro pacienty, kteří jsou v současné době zařazeni do klinických studií s užíváním přípravku Zometa. Pokud jste však zařazen do klinické studie a máte jakékoliv otázky týkající se léčby, obraťte se na svého lékaře.

Jaká je situace ohledně použití přípravku Zometa v prevenci hyperkalcémie a komplikací postihujících kostní systém?

Daný stav nijak neovlivňuje použití přípravku Zometa ve schválených indikacích, u kterých poměr přínosů a rizik zůstává i nadále příznivý.