

London, den 17. januar 2008

EMA/31266/2008

**SPØRGSMÅL OG SVAR VEDRØRENDE TILBAGETRÆKNINGEN AF ANSØGNINGEN
OM ÆNDRING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
for
ZOMETA**

Internationalt fællesnavn (INN): **zoledronsyre**

Den 15. november 2007 meddelte Novartis Europharm Limited officielt Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP), at virksomheden ønskede at tilbagetrække sin ansøgning om en ny indikation for Zometa til forebyggelse af knoglebrud og -tab hos postmenopausale kvinder, der har fået konstateret brystkræft på et tidligt stadium, og som behandles med aromatasehæmmere.

Hvad er Zometa?

Zometa er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof zoledronsyre. Det fås som et pulver og en solvens, der anvendes til at lave en opløsning til infusion (drop i en blodåre), og som et koncentrat til infusionsvæske. Zometa er allerede godkendt til forebyggelse af knoglekomplikationer hos patienter med fremskreden kræft, der påvirker knoglerne. Det omfatter knoglebrud, tryk på rygmarven, knoglelidelser, der kræver strålebehandling eller kirurgisk indgreb, og forhøjet kalciumniveau i blodet (hyperkalcæmi). Zometa kan også anvendes til at behandle hyperkalcæmi, der skyldes kræft.

Hvad forventedes Zometa anvendt til?

Formålet med den nye indikation var, at Zometa skulle anvendes til at forebygge knoglebrud og -tab hos postmenopausale kvinder, der havde fået konstateret brystkræft på et tidligt stadium, og som var i behandling med en type lægemiddel mod kræft, der kaldes aromatasehæmmere. Aromatasehæmmere omfatter anastrozol, letrozol og exemestan, og blandt bivirkningerne ved denne type lægemiddel er knoglebrud og -tab.

Hvordan forventes Zometa at virke?

Det aktive stof i Zometa, zoledronsyre, er et bisfosfonat. Det virker hæmmende på osteoklasterne, der er de celler i kroppen, som medvirker ved nedbrydningen af knoglevævet. Dermed reduceres knogletabet. Reduktionen af knogletabet bidrager til at mindske sandsynligheden for knoglebrud.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen til CHMP?

Virkningen af Zometa til at forebygge knogletab blev undersøgt i to hovedundersøgelser med i alt 1 667 postmenopausale kvinder, der blev behandlet for brystkræft på et tidligt stadium med aromatasehæmmeren letrozol. I begge undersøgelser så forskerne nærmere på virkningen af at påbegynde behandling med Zometa og letrozol samtidigt sammenlignet med virkningen ved at vente med igangsættelse af behandling med Zometa, indtil der var et betydeligt knogletab eller bevis på knoglebrud. Det primære mål for virkningen var ændringen i knoglemineraltætheden (knoglemængden) i rygsøjlen fra starten af undersøgelsen til ét år efter. Knoglemineraltætheden blev målt ved hjælp af en særlig type røntgen, der hedder DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*). Virksomheden sammenlignede også resultaterne af disse undersøgelser med resultater fra undersøgelser af Aclasta, der er et lægemiddel, som også indeholder zoledronsyre, men som anvendes til at forebygge knoglebrud hos postmenopausale kvinder med osteoporose. Formålet med sammenligningen var at skaffe oplysninger om virkningen af zoledronsyre på knoglebrud hos kvinder, der blev behandlet med aromatasehæmmere.

Hvor langt var man kommet med evalueringen, da ansøgningen blev trukket tilbage?

Ansøgningsproceduren var ved dag 90, da virksomheden trak sin ansøgning tilbage. Da CHMP havde vurderet virksomhedens svar på en liste med spørgsmål, var der stadig nogle uafklarede spørgsmål. CHMP er normalt op til 90 dage om at vedtage en udtalelse, efter at det har modtaget en ansøgning om ændring af en markedsføringstilladelse. Efter at CHMP har afgivet sin udtalelse, er Europa-Kommissionen sædvanligvis cirka seks uger om at ajourføre tilladelsen.

Hvad anbefalede CHMP på daværende tidspunkt?

På baggrund af gennemgangen af data og virksomhedens svar på CHMP's spørgsmål på tidspunktet for tilbagetrækningen af ansøgningen havde CHMP sine betænkeligheder og var af den foreløbige opfattelse, at Zometa ikke kunne være blevet godkendt til forebyggelse af knoglebrud og -tab hos kvinder i behandling med aromatasehæmmere.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder?

CHMP var betænkelig ved den måde, hvorpå de to hovedundersøgelser var bygget op, eftersom det ikke direkte var knoglebrud, der blev undersøgt. Selvom behandlingen med Zometa syntes at kunne reducere knogletab, når den blev påbegyndt samtidig med letrozol-behandling, var CHMP ikke overbevist om relevansen af dette resultat, idet der ikke forelå relevante oplysninger om knoglebrud. Oplysningerne om knoglebrud fra undersøgelserne af Aclasta til behandling af osteoporose kunne ikke fjerne denne betænkelighed.

CHMP var også betænkelig ved, at der ikke var tilstrækkelige oplysninger til at påvise, at den dosis af Zometa, der blev anvendt i undersøgelserne, var den bedst egnede hos disse patienter.

På tilbagetrækningstidspunktet var det derfor CHMP's opfattelse, at der ikke i tilstrækkelig grad var blevet påvist en effekt af Zometa, og at eventuelle fordele ikke opvejede de påviste risici.

Hvilke begrundelser gav virksomheden for sin tilbagetrækning af ansøgningen?

Brevet fra virksomheden, hvori EMEA underrettes om tilbagetrækningen af ansøgningen, kan ses [her](#).

Hvilke konsekvenser har tilbagetrækningen for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser med Zometa?

Virksomheden har informeret CHMP om, at tilbagetrækningen ingen konsekvenser har for patienter, der nu deltager i kliniske undersøgelser med Zometa. Hvis du deltager i en klinisk undersøgelse og har nogen som helst spørgsmål, skal du kontakte din læge.

Hvad sker der med Zometa, når det anvendes til forebyggelse af knoglekomplikationer og hyperkalcæmi?

Det får ingen konsekvenser at anvende Zometa til de godkendte indikationer, for hvilke benefit/risk-forholdet fortsat er positivt.