

London, 17. Januar 2008

EMA/31266/2008

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF ÄNDERUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
ZOMETA**

Internationaler Freiname (INN): **Zoledronsäure**

Am 15. November 2007 teilte Novartis Europharm Limited dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf eine neue Indikation für Zometa zur Prävention von Knochenfrakturen und Knochenverlust bei Frauen in der Postmenopause mit Brustkrebs im Frühstadium, die mit Aromatase-Inhibitoren behandelt werden, zurückzuziehen gedenkt.

Was ist Zometa?

Zometa ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Zoledronsäure enthält. Es ist als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Tropf in eine Vene) und als Infusionskonzentrat erhältlich. Zometa ist bereits für die Anwendung bei der Prävention von Knochenkomplikationen bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung mit Befall der Knochen zugelassen. Dies beinhaltet Frakturen (Knochenbrüche), Wirbelkompression, Knochenerkrankungen, die eine Bestrahlungstherapie oder Operation erforderlich machen, und Hyperkalzämie (hoher Kalziumspiegel im Blut). Zometa kann auch für die Behandlung einer tumorbedingten Hyperkalzämie angewendet werden.

Wofür sollte Zometa angewendet werden?

Das neue Anwendungsgebiet sah die Anwendung von Zometa zur Prävention von Frakturen und Knochenverlust bei Frauen in der Postmenopause mit Brustkrebs im Frühstadium vor, die eine Behandlung mit Antikrebsarzneimitteln mit der Bezeichnung Aromatase-Inhibitoren erhalten. Zu den Aromatase-Inhibitoren gehören Anastrozol, Letrozol und Exemastan. Sie können Knochenverlust und Frakturen als Nebenwirkung verursachen.

Wie soll Zometa wirken?

Der in Zometa enthaltene Wirkstoff Zoledronsäure ist ein Bisphosphonat. Er stoppt die Tätigkeit der Osteoklasten, d. h. der Zellen im Körper, die am Abbau von Knochengewebe beteiligt sind. Dies führt zu einer Verminderung des Knochenverlustes, der dazu beiträgt, dass die Anfälligkeit für Knochenbrüche zurückgeht, was möglicherweise Frakturen vorbeugen kann.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Zometa im Hinblick auf die Prävention eines Knochenverlustes wurden in zwei Hauptstudien untersucht, an denen insgesamt 1 667 Frauen in der Postmenopause mit Brustkrebs im Frühstadium teilnahmen, die mit Letrozol (einem Aromatase-Inhibitor) behandelt wurden. Beide Studien prüften die Wirkung eines gleichzeitigen Behandlungsbeginns mit Zometa und Letrozol im Vergleich zu dem Fall, wenn die Behandlung mit Zometa erst begonnen wird, nachdem erheblicher Knochenverlust vorliegt bzw. eine Fraktur belegt ist. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Veränderung der „Knochenmineraldichte“ (der Knochenmenge) in der Wirbelsäule innerhalb eines Jahres nach Beginn der Studie. Die Knochenmineraldichte wurde mit einem speziellen Röntgenverfahren gemessen, das als „Doppelenergie – Röntgenabsorption“ (DEXA, *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) bezeichnet wird.

Das Unternehmen verglich ferner die Ergebnisse dieser Studien mit Ergebnissen aus Studien mit Aclasta, einem anderen Arzneimittel, das ebenfalls Zoledronsäure enthält, aber zur Prävention von Frakturen bei Frauen mit Osteoporose in der Postmenopause angewendet wird. Dieser Vergleich sollte Informationen zur Wirkung von Zoledronsäure auf Knochenfrakturen bei mit Aromatase-Inhibitoren behandelten Frauen liefern.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war in dem Antragsverfahren Tag 90 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt. Wenn der CHMP einen Antrag auf Änderung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen erhält, benötigt er in der Regel bis zu 90 Tage, um ein Gutachten abzugeben. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa sechs Wochen, bis die Europäische Kommission die Zulassung aktualisiert.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Liste von Fragen des CHMP bestanden seitens des Ausschusses zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Zometa für die Prävention von Frakturen und Knochenverlust bei Frauen unter Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren nicht hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP äußerte Bedenken über die Art und Weise des Designs der beiden Hauptstudien, da Knochenbrüche darin keinen direkten Prüfgegenstand darstellten. Wenngleich Zometa Knochenverlust zu reduzieren schien, wenn die Behandlung zur gleichen Zeit wie die Behandlung mit Letrozol begonnen wurde, war der CHMP mangels ausreichender Daten zu Knochenbrüchen nicht von der Relevanz dieser Ergebnisse überzeugt. Die Bedenken konnten durch Daten zu Frakturen aus Studien, in denen Aclasta bei der Behandlung von Osteoporose geprüft wurde, nicht ausgeräumt werden. Weiteren Bedenken des CHMP zufolge konnte nicht in ausreichendem Maß belegt werden, dass die in den Studien verwendete Zometa-Dosis für diese Patienten am besten geeignet ist. Aus diesem Grund vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme die Ansicht, dass der Nutzen von Zometa nicht hinreichend nachgewiesen worden war und ein etwaiger Nutzen die festgestellten Risiken nicht überwog.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien mit Zometa teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass diese Rücknahme keine Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an klinischen Studien mit Zometa teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Studie teilnehmen und Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren behandelnden Arzt.

Was geschieht mit Zometa zur Prävention von Knochenkomplikationen und Hyperkalzämie?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Zometa bei den bereits genehmigten Indikationen, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig bleibt.