

Londra, 17 gennaio 2008

EMA/31266/2008

**DOMANDE E RISPOSTE SUL RITIRO DELLA DOMANDA DI MODIFICA
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
ZOMETA**

Denominazione comune internazionale (DCI): **acido zoledronico**

Il 15 novembre 2007 la Novartis Europharm Limited ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) l'intenzione di ritirare la domanda per una nuova indicazione per il medicinale Zometa, per la prevenzione delle fratture e della perdita di tessuto osseo nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario di stadio iniziale trattato con inibitori dell'aromatasi.

Che cos'è Zometa?

Zometa è un medicinale contenente il principio attivo acido zoledronico. Zometa è disponibile come polvere e solvente per la preparazione di una soluzione per infusione (iniezione goccia a goccia in vena) e come concentrato per infusione.

Zometa è già approvato per la prevenzione delle complicazioni ossee nei pazienti con cancro di stadio avanzato che interessa le ossa, intendendosi con questo fratture ossee, compressione vertebrale (schiacciamento del midollo spinale), malattie delle ossa che richiedono radioterapia o interventi chirurgici, e ipercalcemia (livelli elevati di calcio nel sangue). Zometa può inoltre essere usato nel trattamento dell'ipercalcemia causata da tumore.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Zometa?

Secondo la nuova indicazione, Zometa sarebbe dovuto essere utilizzato per la prevenzione delle fratture e della perdita di tessuto osseo nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario di stadio iniziale in cura con particolari farmaci antitumorali detti "inibitori dell'aromatasi". Questi comprendono l'anastrozolo, il letrozolo e l'exemastane e possono causare, come effetto collaterale, fratture e perdita di tessuto osseo.

Come avrebbe agito Zometa?

Il principio attivo di Zometa è l'acido zoledronico, un bisfosfonato, che agisce inibendo l'azione degli osteoclasti, le cellule presenti nell'organismo che sono coinvolte nella decomposizione del tessuto osseo. Il risultato è una riduzione della perdita di tessuto osseo. Tale riduzione rende le ossa meno facili alla rottura, con possibile vantaggio in termini di prevenzione delle fratture.

Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?

L'efficacia di Zometa nella prevenzione della perdita di tessuto osseo è stata oggetto di due studi principali condotti su un totale di 1667 donne in post-menopausa trattate con letrozolo (un inibitore dell'aromatasi) per carcinoma mammario di stadio iniziale. Entrambi gli studi hanno confrontato gli effetti derivanti dall'avvio contemporaneo della terapia con Zometa e della terapia con letrozolo rispetto agli effetti ottenuti iniziando la terapia con Zometa solo dopo la comparsa di una perdita ossea significativa o di evidenze di frattura. Il parametro principale di efficacia era la variazione della "densità minerale ossea" (quantità di tessuto osseo) nella colonna vertebrale dopo un anno dall'inizio dello studio. La densità minerale ossea era misurata tramite un particolare tipo di tecnica radiografica detta DEXA (assorbimetria a raggi X a doppia energia).

La ditta ha inoltre confrontato i risultati di questi studi con i risultati degli studi condotti su Aclasta, un altro medicinale che contiene acido zoledronico, ma che viene invece usato per prevenire le fratture nelle donne in post-menopausa affette da osteoporosi. Il confronto doveva servire a fornire dati sugli

effetti dell'acido zoledronico sulle fratture ossee nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La domanda è stata ritirata il giorno 90 della procedura di valutazione. Dopo la valutazione da parte del CHMP delle risposte presentate dalla ditta ad un elenco di domande, c'erano ancora alcune questioni non risolte.

Per adottare un parere il CHMP normalmente impiega fino a 90 giorni dal ricevimento della domanda di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Dopo il parere del CHMP, occorrono generalmente circa sei settimane prima che la Commissione europea aggiorni l'autorizzazione.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati e delle risposte fornite dalla ditta all'elenco di domande formulate dal CHMP, al momento del ritiro della domanda il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che Zometa non potesse essere autorizzato per la prevenzione delle fratture e della perdita di tessuto osseo nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi.

Quali erano i principali dubbi del CHMP?

Le perplessità del CHMP riguardavano il disegno dei due studi principali, che non prevedevano una valutazione diretta delle fratture ossee. Nonostante la terapia con Zometa sembrasse ridurre la perdita di tessuto osseo se iniziata contemporaneamente all'inizio della terapia con letrozolo, il CHMP non era persuaso dell'importanza di tale dato in assenza di adeguate informazioni sulle fratture. Tale problema non è stato superato con la presentazione di dati sulle fratture provenienti da studi condotti su Aclasta per il trattamento dell'osteoporosi.

I dubbi del CHMP riguardavano anche il fatto che non c'erano dati sufficienti a dimostrare che la dose di Zometa usata negli studi era quella più adatta per questo tipo di pazienti.

Pertanto, al momento del ritiro della domanda, era opinione del CHMP che i benefici di Zometa non fossero stati sufficientemente dimostrati e che comunque non fossero superiori ai rischi identificati.

Quali sono i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta informa l'EMA del ritiro della domanda è disponibile [qui](#).

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici con Zometa?

La ditta ha informato il CHMP che il ritiro non ha alcuna conseguenza per i pazienti che attualmente partecipano agli studi clinici su Zometa. Coloro che attualmente partecipano ad uno studio clinico possono rivolgersi al proprio medico per eventuali quesiti.

Quali sono le conseguenze per Zometa per la prevenzione delle complicazioni ossee e della ipercalcemia?

Non vi è alcuna conseguenza per l'uso di Zometa nelle indicazioni approvate, rimanendo per queste positivo il rapporto rischi/benefici.