



Londen, 17 januari 2008

EMA/31266/2008

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE INTREKKING VAN DE AANVRAAG TOT  
WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN  
van  
ZOMETA**

Algemene Internationale Benaming (INN): **zoledroninezuur**

Op 15 november 2007 heeft Novartis Europharm Limited het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing tot intrekking van haar aanvraag voor goedkeuring van een nieuwe indicatie voor Zometa, namelijk de preventie van fracturen en botverlies bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium, die worden behandeld met aromataseremmers.

**Wat is Zometa?**

Zometa is een geneesmiddel dat als werkzaam bestanddeel zoledroninezuur bevat. Het is verkrijgbaar als poeder met een oplosmiddel voor de bereiding van een infuusoplossing en als vloeibaar concentraat voor infusie. Zometa is al goedgekeurd voor de preventie van botcomplicaties bij patiënten met kanker in een gevorderd stadium met uitzaaiingen in het bot. Deze botcomplicaties zijn onder andere fracturen (botbreuken), compressiefracturen in de wervelkolom (druk op het ruggenmerg), botcomplicaties die operatief of door middel van bestraling moeten worden behandeld en hypercalcemie (hoge concentraties calcium in het bloed). Zometa kan ook worden gebruikt voor de behandeling van door tumoren veroorzaakte hypercalcemie.

**Voor welke behandeling was Zometa bedoeld?**

In de nieuwe indicatie zou Zometa worden gebruikt voor de preventie van fracturen en botverlies bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium, die worden behandeld met een aromataseremmer (een geneesmiddel tegen kanker). Aromataseremmers (bijvoorbeeld anastrozole, letrozole en exemestaan) kunnen als bijwerking botverlies en fracturen veroorzaken.

**Hoe werd verwacht dat Zometa zou werken?**

Zoledrinezuur, het werkzame bestanddeel van Zometa, is een bifosfonaat. Het stopt de werking van de osteoclasten, lichaamscellen die een rol spelen bij de afbraak van botweefsel. Dit leidt tot minder botverlies. Door de vermindering van het botverlies zullen de botten minder breekbaar zijn, wat kan helpen bij het voorkomen van fracturen.

**Welke documentatie heeft de firma als ondersteuning van de aanvraag bij het CHMP ingediend?**

De botsparende werkzaamheid van Zometa werd onderzocht in twee belangrijke onderzoeken bij in totaal 1667 postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium die werden behandeld met letrozole (een aromataseremmer). In beide onderzoeken werd het effect onderzocht van toediening van Zometa direct bij het begin van de behandeling met letrozole, in vergelijking met het effect van wachten met het toedienen van Zometa totdat er duidelijk botverlies of een fractuur werd waargenomen. Het belangrijkste criterium voor werkzaamheid was de verandering in 'minerale botdichtheid' (de hoeveelheid bot) in de wervelkolom tussen het begin van het onderzoek en een jaar later. De minerale botdichtheid werd gemeten met een speciaal soort röntgenfoto, de zogenaamde 'dual energy X-ray absorptiometry' (DEXA).

De firma vergeleek de resultaten van deze onderzoeken ook met de resultaten van onderzoeken met Aclasta, een ander geneesmiddel dat eveneens zoledroninezuur bevat maar dat wordt gebruikt voor de

preventie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Deze vergelijking was bedoeld om informatie te verschaffen over het effect van zoledroninezuur op botfracturen bij vrouwen die met aromataseremmers werden behandeld.

**In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?**

De firma trok de aanvraag in op dag 90. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op een lijst vragen had bestudeerd, waren er toch nog enkele onduidelijkheden. Normaal gesproken heeft het CHMP maximaal 90 dagen nodig om een advies uit te brengen na ontvangst van een aanvraag tot wijziging van een handelsvergunning. Nadat het CHMP zijn advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk ongeveer zes weken voordat de Europese Commissie de vergunning heeft aangepast.

**Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?**

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het Comité op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Zometa niet kon worden goedgekeurd voor de preventie van fracturen en botverlies bij vrouwen die met aromataseremmers worden behandeld.

**Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?**

Het CHMP had bedenkingen over de opzet van de twee belangrijke onderzoeken omdat deze niet direct naar botfracturen keken. Hoewel Zometa, als het direct bij het begin van de behandeling met letrozole werd toegediend, het botverlies leek te verminderen, was het CHMP niet overtuigd van de relevantie van deze bevinding omdat er onvoldoende informatie over fracturen beschikbaar was. Deze bedenking werd niet weggenomen door de informatie over fracturen uit onderzoeken met Aclasta bij de behandeling van osteoporose.

Het CHMP was ook van mening dat er onvoldoende gegevens beschikbaar waren om aan te tonen dat de dosering van Zometa in de onderzoeken de meest geschikte was voor deze patiënten.

Daarom was het CHMP op het ogenblik van de intrekking van mening dat een voordeel van Zometa onvoldoende werd aangetoond en de eventuele voordelen niet opwogen tegen de vastgestelde risico's.

**Welke redenen gaf de firma voor het intrekken van de aanvraag?**

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag, is [hier](#) te vinden.

**Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Zometa?**

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Zometa. Indien u deelneemt aan een klinische proef en vragen hebt, neemt u dan contact op met uw arts.

**Wat gebeurt er met Zometa voor de preventie van botcomplicaties en hypercalcemie?**

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Zometa bij de goedgekeurde indicaties, omdat de voordelen bij die indicaties duidelijk opwegen tegen de risico's.