



Londyn, 17 stycznia 2008 r.

EMA/31266/2008

**PYTANIA I ODPOWIEDZI DOTYCZĄCE WYCOFANIA WNIOSKU O ZMIANĘ W
POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
dotyczące preparatu
ZOMETA**

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa: **kwas zoledronowy**

W dniu 15 listopada 2007 r. firma Novartis Europharm Limited oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze wycofaniu wniosku o nowe wskazanie dla preparatu Zometa dotyczące zapobiegania złamaniom i utracie kości u kobiet po menopauzie z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, leczonych inhibitorami aromatazy.

Co to jest Zometa?

Preparat Zometa jest lekiem, który zawiera substancję czynną kwas zoledronowy. Jest on dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, z którego przygotowuje się roztwór do infuzji (wlewu dożylnego), a także w postaci koncentratu do infuzji.

Preparat Zometa jest już zarejestrowany do stosowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, która obejmuje kości. Powikłania te obejmują złamania (pęknięcia kości), ucisk rdzenia kręgowego, zaburzenia kostne wymagające radioterapii lub zabiegu chirurgicznego, a także hiperkalcemię (podwyższony poziom wapnia we krwi). Preparat Zometa można także stosować w celu leczenia hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej.

W jakim celu miał być stosowany preparat Zometa?

W nowym wskazaniu przewidywano stosowanie preparatu Zometa do zapobiegania złamaniom i utracie kości u kobiet po menopauzie z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, leczonych lekami przeciwnowotworowymi określanymi jako inhibitory aromatazy. Do inhibitorów aromatazy należy anastrozol, letrozol i eksemestan; mogą one powodować jako działanie niepożądane utratę kości i złamania.

Jakie jest oczekiwane działanie preparatu Zometa?

Substancja czynna preparatu Zometa, kwas zoledronowy, jest bisfosfonianem. Hamuje on działanie osteoklastów – komórek organizmu, które uczestniczą w rozkładaniu tkanki kostnej. Prowadzi to do zmniejszenia utraty kości. Redukcja utraty kości pomaga w zwiększeniu odporności kości na pęknięcie, co może być przydatne w zapobieganiu złamaniom.

Jaka dokumentacja została przedstawiona przez firmę na poparcie wniosku złożonego do CHMP?

Skuteczność preparatu Zometa w zapobieganiu utracie kości oceniano w dwóch głównych badaniach z udziałem łącznie 1 667 kobiet po menopauzie leczonych z powodu raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania letrozolem (inhibitorem aromatazy). W obu badaniach oceniano skutek rozpoczęcia stosowania preparatu Zometa równocześnie z rozpoczęciem leczenia letrozolem, w porównaniu ze skutkiem uzyskanym w przypadku rozpoczęcia leczenia preparatem Zometa dopiero po wystąpieniu znacznej utraty kości lub złamania. Główną miarą skuteczności była zmiana „gęstości mineralnej kości” (ilości kości) w kościach kręgosłupa pomiędzy rozpoczęciem badania i oceną po jednym roku. Gęstość mineralną kości mierzono za pomocą specjalnego typu badania rentgenowskiego określanego jako „absorpcjometria rentgenowska z zastosowaniem podwójnej energii promieniowania” (DEXA).

Firma porównała także wyniki tych badań z wynikami badań preparatu Aclasta – innego leku, który także zawiera kwas zoledronowy, lecz który stosuje się w celu zapobiegania złamaniom u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Porównanie to miało dostarczyć informacji na temat wpływu kwasu zoledronowego na złamania kości u kobiet leczonych inhibitorami aromatazy.

Na jakim etapie znajdowała się ocena w momencie wycofania wniosku?

Firma wycofała wniosek w 90. dniu procedury. Po dokonaniu przez CHMP oceny odpowiedzi firmy na listę pytań wciąż pozostawały pewne nierozwiązane kwestie.

CHMP potrzebuje zwykle do 90 dni na wydanie opinii po otrzymaniu wniosku o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Po wydaniu opinii przez CHMP Komisja Europejska zazwyczaj potrzebuje około sześciu tygodni na uaktualnienie pozwolenia.

Jakie zalecenie wydał wówczas CHMP?

W momencie wycofania CHMP zgłosił pewne zastrzeżenia na podstawie przeglądu danych i odpowiedzi firmy na pytania CHMP, a wstępna opinia wskazywała, że preparat Zometa nie może być zatwierdzony do zapobiegania złamaniom i utracie kości u kobiet leczonych inhibitorami aromatazy.

Jakie były główne zastrzeżenia CHMP?

CHMP zgłosił zastrzeżenia dotyczące projektów obu głównych badań, gdyż złamania kości nie były w nich bezpośrednio oceniane. Pomimo że wydawało się, że preparat Zometa redukuje utratę kości, gdy jego podawanie rozpoczęto równocześnie z letrozolem, CHMP nie był przekonany o znaczeniu tej obserwacji ze względu na brak odpowiednich informacji na temat złamań. Nie wystarczyło też przedstawienie informacji na temat złamań z badań oceniających preparat Aclasta w leczeniu osteoporozy.

CHMP zgłosił także zastrzeżenie, że nie ma dostępnych wystarczających informacji wykazujących, że dawka preparatu Zometa zastosowana w badaniach jest najbardziej odpowiednia dla tych pacjentów. Dlatego też w momencie wycofania według CHMP nie przedstawiono w wystarczającym stopniu korzyści związanych ze stosowaniem preparatu Zometa i że nie przeważały one nad rozpoznany ryzykiem.

Jakie przyczyny wycofania wniosku podała firma?

Pismo od firmy powiadamiające Agencję EMEA o wycofaniu wniosku jest dostępne [tutaj](#).

Jakie są skutki wycofania wniosku dla pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem preparatu Zometa?

Firma poinformowała CHMP, że wycofanie wniosku nie ma żadnych skutków dla pacjentów obecnie biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem preparatu Zometa. W przypadku uczestnictwa w badaniach klinicznych lub „programie współczucia” i potrzeby dokładniejszych informacji o leczeniu, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Jakie działania podejmuje się w związku z preparatem Zometa w odniesieniu do zapobiegania powikłaniom kostnym i hiperkalcemii?

Nie ma żadnych skutków stosowania preparatu Zometa w zatwierdzonych wskazaniach, dla których stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny.