



London den 17 januari 2008

EMA/31266/2008

**FRÅGOR OCH SVAR OM ÅTERKALLANDET AV ANSÖKAN OM ÄNDRING AV
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
för
ZOMETA**

Internationellt generiskt namn (INN): **zoledronsyra**

Den 15 november 2007 anmälde Novartis Europharm Limited officiellt till Kommittén för humanläkemedel (CHMP) att man önskar dra tillbaka sin ansökan om en ny indikation för Zometa: förebyggande av frakturer och förlust av benmassa hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer i tidigt stadium som behandlas med aromatashämmare.

Vad är Zometa?

Zometa är ett läkemedel som innehåller det aktiva innehållsämnet zoledronsyra. Läkemedlet finns tillgängligt som pulver och vätska som bereds till en infusionsvätska (dropp i en ven) och som ett koncentrat till infusionsvätska. Zometa är redan godkänt för användning för förebyggande behandling mot skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer i avancerat stadium som påverkar benvävnaden. Detta inkluderar frakturer (benbrott), ryggradskompression (sammantryckning av ryggraden), sjukdomar i benvävnad som kräver strålningsbehandling eller kirurgiskt ingrepp samt hyperkalcemi (hög kalciumhalt i blodet). Zometa kan också användas för att behandla tumörinducerad hyperkalcemi.

Vad skulle Zometa användas för?

Med den nya indikationen skulle Zometa användas för att förebygga frakturer och förlust av benmassa hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer i tidigt stadium som behandlas med läkemedel mot cancer som kallas aromatashämmare. Aromatashämmarna inkluderar anastrozol, letrozol och exemestan och kan ha förlust av benmassa och frakturer som biverkning.

Hur är det tänkt att Zometa ska verka?

Det aktiva innehållsämnet i Zometa, zoledronsyra, är en bifosfonat. Ämnet hämmar effekten av osteoklaster, de celler i kroppen som deltar i nedbrytningen av benvävnad. Hämmningen minskar förlusten av benmassa, vilket minskar risken för brott på skelettbenen. Detta kan i sin tur vara användbart för att förebygga frakturer.

Vilken dokumentation har företaget lämnat till CHMP som stöd för sin ansökan?

Zometas effekt som förebyggande behandling mot förlust av benmassa undersöktes i två huvudstudier med sammanlagt 1 667 postmenopausala kvinnor som behandlades med letrozol (en aromatashämmare) för bröstcancer i tidigt stadium. I båda studierna undersöktes effekten av att påbörja behandling med Zometa samtidigt med letrozolbehandlingen, jämfört med effekten av att vänta tills en signifikant förlust av benvävnad eller tecken på en fraktur förelåg innan Zometabehandlingen påbörjades. Huvudeffektmåttet var förändringen av "benmineraltätet" (mängden benmassa) i ryggraden från studiens början till ett år senare. Benmineraltäteten mättes med en speciell typ av röntgen som kallas DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Företaget jämförde också resultaten från dessa studier med resultat från studier med Aclasta, ett annat läkemedel som också innehåller zoledronsyra men som används för att förebygga frakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Syftet med jämförelsen var att få information om zoledronsyras effekt på skelettfrakturer hos kvinnor som behandlas med aromatashämmare.

Hur långt hade utvärderingen kommit när ansökan drogs tillbaka?

Ansökan var på dag 90 när företaget drog tillbaka den. När CHMP hade gått igenom företagets svar på en lista med frågor fanns fortfarande vissa obesvarade frågor kvar.

Det tar normalt upp till 90 dagar för CHMP att anta ett yttrande efter det att en ansökan om ändring av ett godkännande för försäljning har lämnats in. Efter CHMP:s yttrande tar det oftast omkring sex veckor för Europeiska kommissionen att aktualisera godkännandet för försäljning.

Vad rekommenderade CHMP vid den tidpunkten?

Efter genomgången av de inlämnade uppgifterna och företagets svar på CHMP:s frågelista hyste CHMP vid tidpunkten för återkallandet vissa betänkligheter och hade kommit till den preliminära slutsatsen att Zometa inte hade kunnat godkännas för förebyggande behandling mot frakturer och förlust av benmassa hos kvinnor som behandlas med aromatashämmare.

Vilka var CHMP:s främsta betänkligheter?

CHMP hade betänkligheter när det gällde utformningen av de två huvudstudierna, eftersom de inte var direkta studier av skelettfrakturer. Även om Zometa föreföll minska förlusten av benmassa när behandlingen påbörjades samtidigt med letrozolbehandling var CHMP inte övertygade om relevansen av detta resultat eftersom adekvata uppgifter om frakturer saknades. Detta avhjälpes inte av att uppgifter om frakturer lämnades in från studier av behandling av osteoporos med Aclasta.

CHMP:s betänkligheter berodde också på bristfällig information om huruvida den dos av Zometa som användes i studierna var den lämpligaste för dessa patienter.

Vid tidpunkten för återkallandet var därför CHMP:s åsikt att nyttan med Zometa inte hade visats i tillräcklig grad och att den eventuella nyttan inte uppvägde de identifierade riskerna.

Vilka skäl angav företaget till att dra tillbaka sin ansökan?

Företagets skrivelse till EMEA om sin önskan att dra tillbaka sin ansökan finns [här](#).

Vilka följder får återkallandet för patienter som deltar i kliniska prövningar med Zometa?

Företaget har informerat CHMP om att återkallandet inte får några följder för patienter som för närvarande deltar i kliniska prövningar med Zometa. Om du deltar i en klinisk prövning och har frågor ska du kontakta din läkare.

Vad händer med Zometa för förebyggande av skelettrelaterade händelser och hyperkalcemi?

Återkallandet får inga följder för användningen av Zometa för dess godkända indikationer, för vilka nytta/riskförhållandet är oförändrat.