

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | | |
|--|---|------------------------|
| (22) Data de pedido: 2003.09.15 | (73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL KENNETH W. LYLES | CH US |
| (30) Prioridade(s): 2002.09.16 US 411067 P | | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2005.06.22 | (72) Inventor(es): KENNETH W. LYLES ZEBULUN DAVID HOROWITZ | US US |
| (45) Data e BPI da concessão: 2011.11.09 023/2012 | (74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA | PT |

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA PREVENIR OU REDUZIR FRACTURAS SECUNDÁRIAS APÓS A FRACTURA DA ANCA**

(57) Resumo:

UTILIZAÇÃO DE UM BISFOSFONATO NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE SUBSEQUENTE À FRACTURA DA ANCA PARA PREVENIR OU REDUZIR SUBSEQUENTES FRACTURAS ESQUELÉTICAS OSTEOPORÓTICAS NUM PACIENTE COM NECESSIDADE DE TAL TRATAMENTO, E PARTICULARMENTE NUM PACIENTE QUE TENHA SOFRIDO UMA REPARAÇÃO RECENTE DA FRACTURA DA ANCA E CORRESPONDENTES MÉTODOS DE TRATAMENTO.

RESUMO

**"MÉTODOS PARA PREVENIR OU REDUZIR FRACTURAS SECUNDÁRIAS APÓS
A FRACTURA DA ANCA"**

Utilização de um bisfosfonato na preparação de um medicamento para o tratamento da osteoporose subsequente à fractura da anca para prevenir ou reduzir subsequentes fracturas esqueléticas osteoporóticas num paciente com necessidade de tal tratamento, e particularmente num paciente que tenha sofrido uma reparação recente da fractura da anca e correspondentes métodos de tratamento.

DESCRIÇÃO

"MÉTODO PARA PREVENIR OU REDUZIR FRACTURAS SECUNDÁRIAS APÓS A FRACTURA DA ANCA"

Antecedentes da invenção

Campo da Invenção

Esta invenção relaciona-se com novas utilizações terapêuticas do ácido zoledrónico ou dos seus sais ou hidratos, de acordo com as Reivindicações.

Descrição da Técnica Relacionada

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato e apresentam efeitos marcados sobre o metabolismo ósseo. A ligação fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) característica dos bisfosfonatos torna a classe resistente à hidrólise pelas fosfatases e permite a estas moléculas ligarem-se fortemente à matriz óssea calcificada. Eles são inibidores muito eficazes da reabsorção óssea osteoclástica e têm sido utilizados clinicamente na doença óssea de Paget, osteoporose, hipercalcemia da malignidade e nas metástases ósseas. O ácido zoledrónico, isto é, o ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, é um bisfosfonato contendo azoto (terceira geração). Numa variedade de

ensaios do metabolismo contendo o osso, o ácido zoledrónico tem demonstrado a inibição da reabsorção óssea *in vitro* a concentrações de 0,3-30 nM, e *in vivo* a doses de 0,3-30 µg/kg sem exercer quaisquer efeitos inconvenientes tanto na formação como na mineralização óssea.

As fracturas da anca são as mais devastadoras das fracturas osteoporóticas. Os pacientes com fractura da anca perdem massa óssea e massa muscular no ano seguinte à fractura. Existe um risco muito elevado de fracturas subsequentes após a fractura da anca tanto nos homens como nas mulheres. Estas fracturas secundárias repercutem-se significativamente na qualidade de vida dos pacientes que já se debatem com a recuperação da sua fractura da anca inicial. Os pacientes masculinos e femininos da fractura da anca têm muito a ganhar com o desenvolvimento de uma intervenção preventiva eficaz da fractura secundária.

Tem sido actualmente descoberto que a administração de um ácido zoledrónico ou de seus sais ou hidratos a um paciente que tenha sofrido recentemente a reparação cirúrgica de uma fractura da anca, reduz significativamente a taxa de todas as subsequentes fracturas esqueléticas osteoporóticas.

Sumário da Invenção

Concordantemente, a presente invenção proporciona a utilização do ácido zoledrónico ou de um seu sal ou

hidrato farmacologicamente aceitável na preparação de um medicamento para o tratamento da osteoporose após a fratura da anca caracterizado por o tratamento ser para prevenir ou reduzir fraturas esqueléticas osteoporóticas subsequentes num paciente com necessidade de tal tratamento, tendo o dito paciente sofrido a reparação de uma fratura da anca nos 90 dias anteriores, e em que o medicamento é administrado uma vez ao ano.

A presente invenção é aplicável particularmente aos pacientes que tenham tido uma reparação de fratura da anca nos três meses anteriores, por exemplo, nos últimos 90 dias, nos últimos 60 dias, nos últimos 5-45 dias, nos últimos 1-42 dias, nos últimos 7-42 dias ou nos últimos 1-7 dias, preferencialmente em que a reparação de fratura da anca foi durante os últimos 90 dias.

A utilização da presente invenção representa uma melhoria na terapia existente para pacientes que tenham sofrido uma fratura da anca na qual é utilizado o ácido zoledrónico para prevenir ou reduzir a ocorrência de quaisquer subsequentes fraturas esqueléticas osteoporóticas.

Descrição Detalhada da Invenção

Assim, na presente descrição, os termos "tratamento" ou "tratar" referem-se ao tratamento preventivo.

Como ácido zoledrónico, como aqui se utiliza,

intenciona-se incluir o ácido livre propriamente dito, isto é, o ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, bem como quaisquer seus sais e hidratos farmacologicamente aceitáveis e seus solvatos formados a partir de outros solventes utilizados para a sua cristalização.

O ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico e os seus sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos da literatura. Eles podem ser preparados por procedimentos conhecidos na técnica, tais como os descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos N.º 4 939 130. Vejam-se também as Patentes dos Estados Unidos N.ºs 4 777 163 e 4 687 767.

Os sais farmacologicamente aceitáveis são, preferencialmente, sais com bases, de forma conveniente sais metálicos derivados a partir dos Grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, incluindo sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de potássio e, especialmente, de sódio, ou sais de metais alcalino-terrosos, preferencialmente sais de cálcio ou magnésio, e também sais de amônio com amoníaco ou aminas orgânicas.

Os sais farmacologicamente aceitáveis especialmente preferidos são aqueles em que um, dois, três ou quatro, em particular um ou dois, dos hidrogénios acídicos do ácido zoledrónico estão substituídos com um catião farmacologicamente aceitável, em particular sódio, potássio ou amônio, com o sódio em primeiro lugar.

Um grupo muito preferido de sais farmacologicamente aceitáveis é caracterizado por ter um hidrogénio ácido e um catião farmacologicamente aceitável, especialmente sódio, em cada um dos grupos ácidos fosfónicos.

O ácido zoledrónico é utilizado preferencialmente na forma de composições farmacêuticas que contenham uma quantidade terapêuticamente eficaz do ingrediente activo ácido zoledrónico, opcionalmente conjuntamente com, ou em mistura com, veículos inorgânicos ou orgânicos, sólidos ou líquidos, farmacologicamente aceitáveis que sejam adequados para administração.

As composições farmacêuticas podem ser, por exemplo, composições para administração entérica, tal como oral, rectal, por inalação em aerossol ou nasal, composições para administração parentérica, tais como intravenosa ou subcutânea, ou composições para administração transdérmica, por exemplo, passiva ou iontoforética.

Preferencialmente, as composições farmacêuticas são adaptadas para a administração oral ou parentérica (especialmente intravenosa, intra-arterial ou transdérmica). A administração intravenosa e oral, primeiro e acima de tudo a intravenosa, são consideradas como sendo de importância particular. Preferencialmente, o ingrediente activo ácido zoledrónico está na forma parentérica, com a máxima preferência na forma intravenosa.

O modo particular de administração e a dosagem podem ser seleccionados pelo médico assistente tendo em conta as particularidades do paciente, especialmente a idade, peso, estilo de vida, nível de actividade, estado hormonal, por exemplo, pós-menopausa, e densidade mineral óssea, conforme o apropriado. Com a máxima preferência, no entanto, o ácido zoledrónico é administrado intravenosamente.

A dosagem do ácido zoledrónico pode depender de vários factores, do modo de administração, da espécie de sangue quente, e/ou do sexo, idade, peso e condição individual do animal de sangue quente.

Normalmente, a dosagem é tal que é administrada uma dose única de ácido zoledrónico ou de um seu sal ou hidrato com desde 0,002 mg/kg a 20,0 mg/kg, especialmente de 0,01 mg/kg a 10,0 mg/kg, a um animal de sangue quente pesando aproximadamente 75 kg. Se desejado, esta dose pode também ser tomada em várias, opcionalmente iguais, doses parciais. Podem ser utilizadas dosagens de ácido zoledrónico ou dos seus sais ou hidratos na gama de desde cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg, preferencialmente desde cerca de 1 mg a cerca de 10 mg, mais preferencialmente de 5 mg, para o tratamento de pacientes humanos.

Onde o ácido zoledrónico ou seu sal ou hidrato é dado intravenosamente, a dose de 5 mg é geralmente

administrada ao longo de um período de 15 minutos, embora sejam possíveis períodos mais curtos ou mais longos.

A expressão "mg/kg" significa mg de fármaco por kg de peso corporal do mamífero - incluindo o homem - a ser tratado.

De acordo com a presente invenção, o ácido zoledrónico é doseado a intervalos de uma vez ao ano, (conferir o co-pendente Pedido de Patente Internacional WO 01/97788).

A dosagem mencionada acima, quer administrada como uma dose única (o que preferido) ou em várias doses parciais, é administrada uma vez ao ano (subentendendo-se, obviamente, que pode não ser exactamente um ano do calendário mas pode ser durante os exames médicos anuais).

As formulações na forma de dosagem unitária simples contêm, preferencialmente, desde cerca de 1% a cerca de 90%, e as formulações sem serem na forma de dosagem unitária simples contêm, preferencialmente, desde cerca de 0,1% a cerca de 20%, do ingrediente activo de ácido zoledrónico. As formas de dosagem unitária simples, tais como cápsulas, comprimidos ou drageias contêm, por exemplo, desde cerca de 1 mg a cerca de 500 mg do ingrediente activo de ácido zoledrónico.

As preparações farmacêuticas para administração

entérica ou parentérica são, por exemplo, aquelas em formas de dosagem unitária, tais como drageias, comprimidos ou cápsulas e também em ampolas. Elas são preparadas de uma maneira conhecida *per se*, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, confeitão, dissolução ou liofilização.

Por exemplo, as preparações farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas combinando o ingrediente activo com veículos sólidos, granulando a mistura resultante onde apropriado, e processando a mistura ou granulada, se desejado ou necessário, após a adição de adjuntos adequados, em comprimidos ou núcleos de drageias. Os veículos adequados são, especialmente, enchimentos, tais como açúcares, por exemplo, lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou de fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ou hidrogenofosfato de cálcio, e também aglutinantes, tais como pastas de amido, utilizando, por exemplo, amido de milho, trigo, arroz ou batata, gelatina, goma adragante, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona e, se desejado, desintegrantes, tais como os amidos acima mencionados, também carboximetilamido, polivinilpirrolidona reticulada, ágar-ágar ou ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Os adjuntos são especialmente agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ou seus sais, tais como estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou polietilenoglicol. Os núcleos de drageias são disponibilizados com revestimentos adequados que podem

ser resistentes aos sucos gástricos, sendo utilizadas, *inter alia*, soluções concentradas de açúcar que contêm opcionalmente goma-arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de laca em solventes orgânicos ou misturas de solventes adequados ou, para produzir revestimentos que sejam resistentes aos sucos gástricos, soluções de preparações adequadas de celulose, tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Podem ser adicionadas substâncias corantes ou pigmentos aos revestimentos dos comprimidos ou drageias, por exemplo com o propósito de identificação ou para indicar doses diferentes do ingrediente activo.

Outras preparações farmacêuticas administráveis oralmente são cápsulas enchidas a seco feitas de gelatina, e também cápsulas seladas feitas de gelatina mole e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas enchidas a seco podem conter o ingrediente activo na forma de um granulado, por exemplo, em mistura com enchimentos, tais como lactose; aglutinantes, tais como amidos; e/ou deslizantes, tais como talco ou estearato de magnésio, e, onde apropriado, estabilizantes. Em cápsulas moles, o ingrediente activo está preferencialmente dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis líquidos, sendo também possível que sejam adicionados estabilizantes.

As formulações parentéricas são especialmente fluidos injectáveis que são eficazes de várias maneiras, tais como intra-arterialmente, intramuscularmente, intra-peritonealmente, intranasalmente, intradermicamente, subcutaneamente ou, preferencialmente, intravenosamente. Tais fluidos são preferencialmente soluções ou suspensões aquosas isotónicas que podem ser preparadas antes da utilização, por exemplo, a partir de preparações liofilizadas que contêm o ingrediente activo sozinho ou conjuntamente com um veículo farmacologicamente aceitável. As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem conter adjuvantes, por exemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes e/ou emulsionantes, solubilizantes, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões.

As formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz do ingrediente activo de ácido zoledrónico com veículo. Os veículos mais vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para facilitarem a passagem através da pele do receptor. Caracteristicamente, os dispositivos transdérmicos são na forma de um adesivo incluindo um membro de suporte, um reservatório contendo o composto, opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora da taxa para libertar o ingrediente activo para a pele do receptor a uma taxa controlada e pré-determinada ao longo de um período prolongado de tempo, e meios para fixar o dispositivo à pele.

EXEMPLOSExemplo 1: Preparação de Cápsulas Contendo Grânulos do Ingrediente Activo Revestidos

Núcleo do grânulo:

| | |
|--|----------|
| Ingrediente activo (triturado) | 197,3 mg |
| Celulose microcristalina (Avicel [®] PH 105) | 52,7 mg |
| | <hr/> |
| | 250,0 mg |

+ Revestimento interior:

| | |
|-------------------|----------|
| Celulose HP-M 603 | 10,0 mg |
| Polietilenoglicol | 2,0 mg |
| Talco | 8,0 mg |
| | <hr/> |
| | 270,0 mg |

+ Revestimento exterior resistente ao suco gástrico:

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Eudragit [®] L 30 D (sólido) | 90,0 mg |
| Citrato de trietilo | 21,0 mg |
| Antifoam [®] AF | 2,0 mg |
| Água | |
| Talco | 7,0 mg |
| | <hr/> |
| | 390,0 mg |

Uma mistura de ingrediente activo com Avicel[®] PH 105 foi humedecida com água e amassada, extrudida e foi-lhe dada a forma de esferas. Os grânulos secos foram então revestidos sucessivamente no leito fluido com um revestimento interior, consistindo de celulose HP-M 603, polietilenoglicol (PEG) 8000 e talco, e com o revestimento

aquoso resistente ao suco gástrico, consistindo de Eudragit® L 30 D, citrato de trietilo e Antifoam® AF. Os grânulos revestidos foram polvilhados com talco e foram utilizados para encher cápsulas (tamanho das cápsulas 0) por meio de uma máquina comercial de enchimento de cápsulas, por exemplo, Höfliger & Karg.

Exemplo 2: Sistema Transdérmico de Adesivo Monolítico Contendo Ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico (Ácido Zoledrónico)

Composição:

| | |
|---|---------------|
| Poli-isobutileno (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF) | 5,0 g |
| PIB 35000 (Oppanol B10, BASF) | 3,0 g |
| PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF) | 9,0 g |
| Resina de hidrocarboneto hidrogenada (Escorez 5320, Exxon) | 43,0 g |
| 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona (Azone, Nelson Res., Irvine/CA) | 20,0 g |
| Ingrediente activo | <u>20,0 g</u> |
| Total | 100,0 g |

Preparação:

Os componentes acima foram dissolvidos conjunta-

mente em 150 g de uma fracção especial de petróleo de ponto de ebulição 100-125 por rolamento num cilindro com cama de esferas. A solução foi aplicada numa película de poliéster (Hostaphan, Kalle) por meio de um dispositivo espalhador utilizando uma lâmina raspadora de 300 mm, criando uma camada de cerca de 75 g/m². Após secagem (15 minutos a 60 °C), foi-lhe aplicada uma película de poliéster tratada com silicone (espessura de 75 mm, Laufenberg) como película de protecção descartável. O sistema acabado foi cortado por punções em tamanhos com a forma desejada de 5-30 cm² utilizando uma punçoadora. Os sistemas completos foram selados individualmente em saquetas de folha de alumínio.

Exemplo 3: Frasco Contendo 1,0 mg de Ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico Seco, Liofilizado (mistura de seus sais de sódio)

Após diluição com 1 mL de água, foi obtida uma solução (concentração de 1 mg/mL) para infusão i.v..

Composição:

| | |
|--|---------|
| Ingrediente Activo (ácido difosfónico livre) | 1,0 mg |
| Manitol | 46,0 mg |
| Citrato Trissódico x 2 H ₂ O ca. | 3,0 mg |
| Água | 1 mL |
| Água para Injecções | 1 mL |

O ingrediente activo, em 1 mL de água, foi titu-

lado com citrato trissódico x 2 H₂O para pH 6,0. Depois, o manitol foi-lhe adicionado e a solução foi liofilizada e o liofilizado foi utilizado para encher um frasco.

Exemplo 4: Ampola Contendo Ingrediente Activo Dissolvido em Água

A solução (concentração de 3 mg/mL) é para infusão i.v. após diluição.

Composição:

| | |
|---|----------|
| Ingrediente activo | 19,73 mg |
| (≈ 5,0 mg de ingrediente activo anidro) | |
| Manitol | 250 mg |
| Água para injeção | 5 mL |

Exemplo 5: Tratamento de Pacientes

Foi realizado um "estudo multinacional, multicentro, em dupla cegueira, aleatório, controlado por placebo, em grupos paralelos, para avaliar a eficácia do ácido zoledrónico intravenosos na prevenção de fracturas osteoporóticas subsequentes após uma fractura da anca".

No ensaio, foi utilizado ácido zoledrónico na forma de ácido livre.

Objectivos do Estudo

O objectivo principal é o de demonstrar que o ácido zoledrónico, administrado anualmente (5 mg i.v. ao longo de 15 minutos) mais uma dose de carga de 75 000 - 125 000 unidades de vitamina D2 IM ou oralmente uma vez ou 50 000 - 75 000 unidades de vitamina D3 IM ou oralmente uma vez e uma dose de manutenção de 800 - 1200 UI de vitamina D p.o. diariamente e cálcio elementar (1000 - 1500 mg p.o. diariamente numa dose dividida) a homens e mulheres após reparação cirúrgica de fractura da anca de baixa energia, reduz significativamente a taxa de fracturas clínicas, definidas como todas as subsequentes fracturas osteoporóticas, em comparação com uma dose de carga de 75 000 - 125 000 unidades de vitamina D2 IM ou oralmente uma vez ou 50 000 - 75 000 unidades de vitamina D3 IM ou oralmente uma vez e uma dose de manutenção de 800 - 1200 UI de vitamina D p.o. diariamente e cálcio elementar (1000 - 1500 mg p.o. diariamente numa dose dividida) sozinha.

O objectivo secundário é o de:

1. Demonstrar um aumento na Densidade Mineral Óssea (DMO) na totalidade da anca e colo femoral, utilizando a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA), da anca não fracturada a:

- 12 meses em comparação com a aleatorização (Linha de Referência).

- 24 meses em comparação com a aleatorização (Linha de Referência).

- Após 24 meses, uma DMO anual será comparada com a aleatorização (Linha de Referência).

A DMO da totalidade da anca e a DMO do colo femoral serão recolhidas por DXA em cada local de investigação e relatadas numa página CRF na visita de aleatorização e a cada visita dos 12 meses subsequentemente. A percentagem de alteração a partir da linha de referência da DMO da totalidade da anca e a DMO do colo femoral serão calculadas para cada um desses pacientes, e utilizada para a análise.

Desenho Geral do Estudo

Este será um ensaio multicentro, aleatorizado, em dupla cegueira, controlado por placebo, em grupos paralelos, em homens e mulheres. Os pacientes tendo sofrido uma reparação cirúrgica recente de uma fractura da anca de baixa energia serão elegíveis para recrutamento. Haverá pelo menos 3 contactos do estudo com os pacientes após a aleatorização nos primeiros 24 meses. Os pacientes terão visitas adicionais anualmente até que 211 pacientes tenham atingido o principal ponto de paragem. A visita final aos pacientes será condicionada pela altura em que este ponto de paragem seja alcançado. Uma vez o ponto de paragem ter

sido alcançado, todos os pacientes necessitarão de voltar para uma visita final. A visita final não será menos do que 30 dias a partir da última dose da medicação do estudo do paciente ou não mais de 90 dias após o dia em que os 211 pacientes tenham alcançado o ponto de paragem principal. Todos os pacientes que assinaram um consentimento informado no momento da seriação receberão uma dosagem de carga de 75 000 - 125 000 unidades de vitamina D2 ou 50 000 - 75 000 unidades de vitamina D3 IM ou oralmente e então iniciarão uma dosagem de manutenção de 800 - 1200 UI de vitamina D p.o diariamente e de cálcio elementar (1000 - 1500 mg p.o. diariamente em dose dividida). Os indivíduos continuarão a sua dosagem de manutenção diária de 800 - 1200 UI de vitamina D e de cálcio elementar (1000 - 1500 mg p.o. diariamente em dose dividida) pelo menos 14 dias antes de receberem o fármaco do estudo (5 mg de ácido zoledrónico IV ao longo de 15 minutos ou placebo). Os indivíduos poderão receber a sua infusão de fármaco do estudo em qualquer momento entre o dia 14 após a administração da vitamina D2 ou D3 e 90 dias após a reparação cirúrgica da sua fractura da anca de baixa energia. Em casos especiais onde um paciente seja para ser aleatorizado em menos do que 14 dias, deverá estar disponível um resultado no nível de vitamina D de 25-OH e maior ou igual a 15 ng/mL, para que o paciente possa ser doseado. Os pacientes receberão o fármaco do estudo (ácido zoledrónico a 5 mg IV ao longo de 15 minutos ou placebo) a cada 12 meses até que 211 pacientes tenham atingido o ponto de paragem principal. O fármaco de estudo será preparado no local e o ácido

zoletrónico ou placebo será disponibilizado de acordo com a aleatorização recebida através de um Sistema de Resposta Interactiva de Voz (IVRS).

Os pontos de paragem, em vez dos pacientes, dirigirão o estudo. O Comité Director, embora cego em relação ao grupo de tratamento, poderá recomendar alterações ao objectivo do recrutamento ou da extensão do tempo de seguimento com base na taxa de eventos observados durante as análises da taxa de eventos interinas. Serão recrutados aproximadamente 115 locais: aproximadamente 40 nos Estados Unidos, aproximadamente 10 no Canadá, e aproximadamente 65 no resto do mundo para recrutarem aproximadamente 1714 pacientes dos quais se estimou alcançarem 211 eventos de fractura clínica.

A aleatorização será bloqueada nos locais de forma a se obter um equilíbrio aproximado entre a atribuição de fármaco ou de placebo. Os pacientes serão contactados por telefone a cada 3 meses começando a partir da visita 3. Os indivíduos serão contactados a cada 3 meses entre as visitas anuais. As participações voluntárias de fracturas serão registadas a cada contacto do estudo e em qualquer momento identificado durante o estudo.

A DMO da anca será medida utilizando a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) da anca não fracturada na aleatorização e a cada 12 meses durante o estudo. Se o local for incapaz de medir a DMO da anca da

anca não fracturada então será medida uma DMO na coluna lombar apenas por razões de segurança.

Após a segunda dose da medicação de estudo, os pacientes voltarão à clínica uma vez por ano para a sua infusão anual. É indispensável seguir os pacientes a cada três meses com uma chamada telefónica durante todo o estudo. Os contactos telefónicos são uma boa forma de solicitar informação a respeito da manutenção da comunicação com o paciente. Este contacto telefónico é uma forma de verificar novas fracturas, SAEs e AEs.

As medicações concomitantes e enfermidades co-patológicas serão registadas em cada visita do estudo e os sinais vitais serão medidos no momento da aleatorização. A altura e o peso serão medidos no momento da aleatorização, a 12 meses e a cada visita anual depois disso. Um painel químico será medido no momento da aleatorização, a 12 meses e a cada 12 meses depois disso. Também será determinada a depuração da creatinina no intervalo de 4 semanas da aleatorização, na visita dos 12 meses e a cada 12 meses depois disso. A depuração da creatinina calculada deverá ser conhecida no intervalo de 4 semanas antes de ser administrado o fármaco do estudo ao paciente. Será realizado um CBC na visita 1 para avaliação da segurança da linha de referência da elegibilidade.

Serão recolhidas radiografias do tórax e da anca durante a seriação. A radiografia da anca incidente será

realizada a 6 meses. A cura da fractura da anca será avaliada utilizando sinais e sintomas clínicos (dor persistente e/ou incapacidade de suportar peso com a anca indexada) no momento da aleatorização, a 6 e 12 meses a seguir à reparação da fractura indexada. Todos os indivíduos relatando estes sinais ou sintomas terão a radiografia da anca revista pelo Comité Director.

Nos países, onde aplicável, serão recolhidos dados sobre a utilização de recursos no momento da seriação, na aleatorização, a 6, 12 e 24 meses. Será administrado EQ-5D no momento da aleatorização, a 6, 12, e 24 meses.

População de Pacientes

A população do estudo consistirá de homens e mulheres com a idade de 50 anos e mais idosos que tenham sofrido uma fractura da anca aguda, de baixa energia, recente e que estejam em ambulatório antes da fractura. Serão identificados os pacientes admitidos para cirurgia ortopédica ou serviços médicos, para cuidados continuados ou em instalações de reabilitação e observados numa clínica. Os pacientes elegíveis serão indagados acerca de registos de admissão hospitalar, ou registos de salas de operações, registos de instituições de cuidados continuados/reabilitação e de planeamentos clínicos. Nesse momento, o propósito do estudo será explicado ao paciente e, se necessário, aos seus representantes. Se o paciente/repre-

sentante concordar em participar, será assinado o formulário do consentimento informado e serão realizados um painel químico, calculada a depuração da creatinina e um CBC. Os pacientes serão instruídos para tomarem a dosagem de carga de vitamina D, e os suplementos diários de vitamina D e de cálcio elementar. Após 14 dias, se se determinar que os resultados dos testes laboratoriais estão de acordo com os critérios de inclusão/exclusão, os pacientes serão aleatorizados para um grupo de tratamento e receberão a sua primeira dose do fármaco de estudo na visita 2 (aleatorização). Serão disponibilizados fornecimentos suplementos de vitamina D e de cálcio elementar. Serão envolvidos um total estimado de 1714 pacientes neste ensaio (para proporcionar 211 eventos de fractura).

Devido à elevada incidência de delírio após cirurgia da fractura da anca, será cuidadosamente averiguada a capacidade do doente para proporcionar o consentimento informado. O pessoal do estudo que obtenha o consentimento reverá o registo do paciente em relação a documentação de confusão intermitente, e pesquisará informação acerca do estado cognitivo a partir dos enfermeiros e/ou médico principal do paciente. Será utilizado o método de Avaliação da Confusão (CAM) (ou outra prática usual adaptada localmente para a avaliação do delírio) para selecção em relação ao delírio. Aos pacientes para os quais o pessoal do estudo ou da equipa clínica julgue faltar capacidade para o consentimento informado será dada uma breve explicação do estudo e será pedido assentimento. Se este for dado, será pedido o consentimento

informado completo aos representantes legais autorizados do paciente. O representante legal será determinado de acordo com as leis do estado ou nacionais que governem o local do estudo e em concordância com as directrizes do ICH.

O investigador ou representante deverá explicar a cada paciente ou representante autorizado legalmente a natureza do estudo, o seu propósito, os procedimentos envolvidos, a duração esperada, os riscos e benefícios potenciais envolvidos e qualquer desconforto que ele possa ocasionar. Cada paciente deverá ser informado que a participação no estudo é voluntária, que ele/ela se pode retirar do estudo em qualquer momento e que a retirada do consentimento não afectará subseqüentes tratamentos médicos ou relações com os médicos assistentes. O consentimento informado será dado por meio de uma declaração escrita padronizada, escrita em linguagem não técnica. O paciente deverá ler e considerar a declaração antes de a assinar e datar e ser-lhe-á dada uma cópia do documento assinado. Se não for possível o consentimento escrito, pode ser obtido o consentimento oral se testemunhado por uma ou mais pessoas não envolvidas no estudo, e a razão pela qual o paciente é incapaz de assinar o formulário deverá ser documentada. Nenhum paciente pode entrar no estudo antes de ter sido obtido o consentimento informado.

Critérios de inclusão

1. Paciente masculino ou feminino com idade igual ou superior a 50 anos.

2. Paciente que pode ser aleatorizado até 90 dias após a reparação cirúrgica de uma fractura de baixa energia da anca.

3. Paciente que esteja em ambulatório com ou sem dispositivo de apoio antes da fractura da anca.

4. O paciente deverá ter intactos os membros inferiores (pernas), não pode ser um amputado.

Critérios de exclusão.

1. O indivíduo ou o seu médico assistente prefere utilizar um bisfosfonato oral (N.B. a segurança e eficácia do bisfosfonato oral não tem sido estudada nesta população).

2. Tratamento com um fármaco experimental nos 30 dias anteriores à aleatorização.

3. Historial prévio de reacção alérgica ou hipersensibilidade para os bisfosfonatos.

4. Historial de uveíte ou irite, excepto quando secundária a traumatismo, e isto deverá ter sido resolvido há mais de 2 anos antes da aleatorização.

5. Depuração da Creatinina Calculada menor ou igual a 30,0 mL/min.

6. Cálcio no soro maior do que 2,75 mmol/L (11,0 mg/dL).

7. Fosfatase alcalina no soro maior do que 2,5 x ULN.

8. Hipocalcemia (cálcio no soro corrigido menor do que 8 mg/dL ou 2,0 mmol/L no momento da selecção e/ou aleatorização).

9. Hiperparatiroidismo primário, hipoparatiroidismo, osteogénese imperfeita, doença de Paget, ou qualquer outra doença metabólica dos ossos, excepto a osteoporose.

10. Exclusão pelo Cancro:

- Pacientes com um novo diagnóstico ou tratamento activo para qualquer malignidade nos 12 meses ou menos do que 12 meses antes da aleatorização.

- Pacientes com metástases conhecidas (ou por histórico).

- Pacientes com o seguinte *podem* ser incluídos: carcinoma de células basais ou de células escamosas da pele, pólipos no cólon com malignidade não invasiva que tenham sido removidos, Carcinoma Ductal in-situ (CDIS) que tenha sido removido cirurgicamente, e

Carcinoma in-situ (CIS) do colo uterino que tenha sido removido cirurgicamente.

11. Anterior receptor de transplante de órgão sólido major há menos de 2 anos, antes da aleatorização ou numa lista de espera para transplante.

12. Qualquer anterior utilização i.v. de bisfosfonato nos últimos 2 anos.

13. Período de lavagem para qualquer bisfosfonato oral:

- 2 anos (se utilizado durante mais do que 48 semanas).

- 1 ano (se utilizado durante mais do que 8 semanas mas menos do que 48 semanas).

- 6 meses (se utilizado durante mais do que 2 semanas mas durante 8 semanas ou menos).

14. Qualquer utilização anterior de PTH e análogos de PTH durante mais do que 1 semana; se utilizado durante 1 semana ou menos, o período de lavagem para o PTH e análogos do PTH é de 6 meses. O ponto de referência para o período de lavagem deverá ser a data da aleatorização.

15. Qualquer utilização anterior do tratamento com fluoreto de sódio para a osteoporose.

16. Qualquer utilização anterior de estrôncio (todas as formulações).

17. Fracturas da anca inverosimilmente atribuíveis à osteoporose (fractura traumática, fractura maligna, fractura osteomielítica, fractura relacionada a equipamento).

18. Doença grave e/ou descobertas laboratoriais significativas clinicamente que, na opinião do investigador, poderão afectar seriamente a capacidade do paciente para participar no estudo ou que possam limitar a esperança de vida para menos do que 6 meses.

19. Outras condições/circunstâncias que possam levar a uma fraca adesão ao tratamento.

20. Gravidez, aleitamento, ou que tenha o potencial para vir a estar grávida e que não concorde em utilizar um método anticoncepcional eficaz.

Interrupção ou abandono do tratamento

Qualquer utilização de bisfosfonatos (diferente da terapia do estudo), PTH e análogos do PTH, flúor, estrôncio, ou esteróides anabolizantes, excepto a testosterona no caso de terapia de substituição hormonal em homens hipogonadais, durante mais do que duas semanas

durante o estudo, serão causa para o abandono do tratamento do estudo pelo paciente. No entanto, todos os pacientes permanecerão no ensaio para observação independentemente da adesão à medicação do estudo.

Os pacientes que tenham saído da dupla cegueira abandonarão também o tratamento do estudo.

Será documentado se cada paciente completou ou não o estudo clínico. Se o tratamento do estudo ou as observações forem abandonadas por um paciente, a razão será registada. As razões pelas quais um paciente possa abandonar a participação num estudo clínico são consideradas como constituindo uma das seguintes:

1. evento(s) adverso(s).
2. valor ou valores laboratoriais anormais.
3. resultado ou resultados de procedimento de teste anormais.
4. efeito terapêutico não satisfatório.
5. condição do indivíduo não necessite mais do tratamento do estudo.
6. violação do protocolo.

7. retirada do consentimento do indivíduo.
8. perda do seguimento.
9. problemas administrativos.
10. morte.

O IVRS deverá também ser chamado e deve ser relatado concordantemente o abandono do paciente.

O seguimento dos pacientes já sem a medicação do estudo inclui a informação sobre fractura, AEs graves e não graves e todas as outras medições regulares do estudo (laboratórios, DXA, radiografias). A estes pacientes continuarão a ser proporcionados suplementos de cálcio e de vitamina D. Para os pacientes que não desejem continuar com as visitas de seguimento ou que retirem o consentimento, serão completadas as CRFs da visita final e os procedimentos. No entanto, a DXA e as radiografias não deverão ser realizados se tiverem sido realizadas nos 3 meses precedentes, a menos que haja causa clínica para o fazer.

Terapia Investigacional e terapia de referência

Será administrado ácido zoledrónico ou placebo (5,0 mg) no espaço de 90 dias da reparação cirúrgica da fractura da anca, na visita dos 12 meses do estudo e anualmente até o estudo estar completado, como resultado de

ter ocorrido o número de fracturas necessário e tenham sido adjudicadas. O ácido zoledrónico ou placebo (soro fisiológico normal a 0,9%) são para serem dados intravenosamente a cada paciente na forma de uma infusão lenta ao longo de 15 minutos. Será proporcionado ao paciente um suprimento de vitamina D e de cálcio elementar para satisfazer as necessidades do paciente até à seguinte visita programada.

Serão preparados estojos de componentes específicos com fármacos para os pacientes em dupla cegueira pelos Serviços de Ensaio Clínico (CTS). Os estojos de componentes com o fármaco activo conterão frascos com ácido zoledrónico (5 mg em 5 mL de água esterilizada para injeção) e 2 (10 mL) de soro fisiológico normal (0,9%) para a lavagem da linha intravenosa. Os estojos de componentes com placebo conterão frascos de placebo iguais (excipientes em 5 mL de água esterilizada) e 2 (10 mL) de soro fisiológico normal (0,9%) para a lavagem da linha intravenosa. Os fornecimentos em quantidade de soro fisiológico normal (0,9%) para um volume de injeção total diluído de 105 mL serão enviados apenas para locais clínicos nos Estados Unidos e no Canadá, os outros países utilizarão os seus próprios suprimentos. Os fornecimentos em quantidade de vitamina D₂, vitamina D e de cálcio elementar serão também enviados para locais clínicos nos Estados Unidos e Canadá, os outros países, conforme o aplicável, utilizarão o seu próprio suprimento. Os farmacêuticos ou outro pessoal da saúde qualificado serão responsáveis pela preparação do ácido zoledrónico i.v. e do placebo i.v.. A pessoa qualificada que prepare o fármaco a

ser infundido deverá introduzir a informação da preparação do fármaco apropriada requerida no registo de fim de sessão da preparação do fármaco. Os locais nos Estados Unidos e no Canadá serão providos com um rótulo adesivo (para indicar que o fármaco deverá ser infundido ao longo de 15 minutos) para ser afixado em cada saco de fármaco (activo ou placebo) de 105 mL i.v. que seja preparado. A documentação da administração do fármaco de ensaio (tempo a que a infusão se iniciou e a que terminou) e quantidade de infusão dada serão registados para cada paciente no CRF.

O ácido zoledrónico não deverá ser armazenado acima de 30 °C.

O fármaco do estudo será armazenado à temperatura ambiente num local fechado em cada centro até que sejam devolvidos à Novartis ou seu representante no final do estudo. As soluções para infusão de ácido zoledrónico diluído são estáveis durante pelo menos 24 horas a 2-8 °C. O tempo acumulado entre a diluição com meio de infusão, armazenamento num frigorífico e o final da administração não deverá ser maior do que 24 horas. Idealmente, as soluções de ácido zoledrónico diluído deverão ser utilizadas imediatamente. No entanto, se as soluções de ácido zoledrónico diluído não puderem ser utilizadas imediatamente, as soluções deverão ser refrigeradas a temperaturas entre 2-8 °C. Antes da administração, a solução deverá ser deixada amornar lentamente outra vez até à temperatura ambiente.

Dado que a Novartis não fornecerá o saco de plástico para a infusão i.v. para países fora dos Estados Unidos e Canadá, as soluções de fármaco do estudo deverão ser preparadas em seringas e tubos de plástico (cloreto de polivinilo, polietileno ou polipropileno) e infundidas a partir de um saco de plástico ou uma garrafa de vidro. O ácido zoledrónico ou placebo é para ser dado intravenosamente a cada paciente como uma infusão lenta ao longo de 15 minutos. O volume apropriado de ácido zoledrónico é para ser misturado com um volume apropriado de soro fisiológico normal (0,9%) de forma a que o volume de solução infundida seja de 105 mL.

Os pacientes deverão ser encorajados a terem uma toma de comida e de líquidos suficiente, no momento da dosagem e durante vários dias a seguir à dosagem dado que não se aplicam restrições de dieta especiais.

Medicações Concomitantes

Devido à idade da população de pacientes estudada, é provável que muitos pacientes tenham outros problemas médicos significativos requerendo medicações como terapia. Dado que muitas medicações comuns afectam o metabolismo ósseo, deverá ser documentada uma contabilização precisa destas medicações durante o período do estudo. Os pacientes serão interrogados acerca da utilização das medicações abaixo. O nome do fármaco deverá ser registado na concomitante página de medicação/terapia na CRF.

As seguintes medicações não serão permitidas durante o estudo:

- Bisfosfonatos diferentes da medicação do estudo.

- Fluoreto de sódio.

- PTH e análogos de PTH.

- Esteróides anabolizantes excepto a testosterona no caso de terapia de substituição hormonal em homens hipogonadais.

- Estrôncio.

- Qualquer terapia investigacional diferente da medicação do estudo.

A cada contacto com o paciente, os pacientes serão questionados sobre a utilização de medicações concomitantes. Dado que este ensaio comparará o cuidado médico usual para pacientes com fracturas da anca com a utilização do ácido zoledrónico, será permitido aos pacientes receberem todas as terapias aprovadas para a osteoporose excepto aquelas mencionadas acima. Dado que menos do que 10% dos pacientes com fractura da anca recebe qualquer terapia para a sua osteoporose, não é esperado que

a utilização de terapias concomitantes para a osteoporose (calcitonina, SERMs (por exemplo raloxifeno), terapia de substituição hormonal (TSH), tibolona, DHEA(s), ipriflavona, e testosterona, como hormona de substituição no caso de homens hipogonadais), com a excepção das enumeradas acima, que afectem os resultados deste ensaio.

Ponto de paragem principal

As fracturas clinicamente evidentes que ocorram no período de seguimento constituem o ponto de paragem principal. As fracturas faciais, do crânio e digitais não estão associadas à osteoporose e não se qualificam como resultantes. O coordenador do local de estudo obterá cópias de relatórios radiológicos ou documentação do registo do médico assistente sobre resultados de radiografias para fracturas não vertebrais. Estes serão submetidos ao Comité Clínico de Ponto de Paragem (CEC) no prazo de 1 semana após o registo do paciente do evento. As radiografias serão também requisitadas para algumas fracturas que requeiram confirmação posterior.

Os diagnósticos de fracturas vertebrais clinicamente evidentes necessitarão do seguinte: 1) surgimento agudo ou pioria de dor nas costas numa área localizada da coluna vertebral conforme assinalado na CRF, e 2) películas da coluna vertebral PA e lombares laterais (obtidas durante os cuidados clínicos de rotina) mostrando um ou mais graus de perda de altura vertebral pela técnica semi-qualitativa

de Genant et al em comparação com radiografias da linha de referência. Para os homens, será utilizada uma modificação dos critérios de Genant, de forma a melhorar a especificidade para a fractura vertebral. Se não estiverem disponíveis películas da linha de referência, uma fractura superveniente será definida como uma ou mais vértebras com grau 2 ou mais elevado de deformidade. Se forem utilizadas outras modalidades diferentes da película normal para diagnosticar a fractura vertebral, uma fractura superveniente será definida como uma deformação significativa numa vértebra com uma deformação não superior ao grau 1 na linha de referência.

Se um paciente sofrer mais do que uma fractura após a fractura da anca, o primeiro de tais eventos será contado como o ponto de paragem principal. Se um paciente sofrer mais do que uma fractura ao mesmo tempo, a mais grave clinicamente será contada como o ponto de paragem principal com a seguinte hierarquia: anca, ossos longos, vértebras, pulso, outros.

Tanto as fracturas traumáticas como as minimamente traumáticas serão consideradas como pontos de paragem. Novas fracturas associadas a equipamento ortopédico têm importância e serão também consideradas pontos de paragem principais. As fracturas julgadas pelo CEC como sendo devidas a cancro metastático, osteomielite ou traumas de alta energia (por exemplo colisão com veículo motorizado ou quedas maiores do que a altura em pé) não serão consideradas pontos de paragem.

Pontos de paragem secundários

1. Demonstração de um aumento na Densidade Mineral Óssea (DMO) da totalidade da anca e DMO do colo femoral, utilizando absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) da anca não fracturada a:

- 12 meses em comparação com a aleatorização (Linha de Referência).

- 24 meses em comparação com a aleatorização (Linha de Referência).

- Após 24 meses, uma DMO anual será comparada com a aleatorização (Linha de Referência).

A DMO da totalidade da anca e a DMO do colo femoral serão medidas por DXA em cada local de investigação e serão relatadas na página da CRF na visita de aleatorização e a cada visita de 12 meses daí em diante. A percentagem de alteração em relação à linha de referência da DMO da totalidade da anca e a DMO do colo femoral serão calculadas para cada um destes pacientes, e utilizadas para a análise.

Métodos estatísticos

O estudo está desenhado para mostrar a supe-

rioridade do ácido zoledrónico em comparação com o placebo na redução da taxa de fractura clínica após a reparação cirúrgica da fractura da anca de baixa energia. O ponto de paragem principal é o "tempo até um evento" (tempo desde a aleatorização até à primeira fractura clínica), e será utilizado o teste "log-rank" na análise principal. A população da análise principal é a da intenção de tratamento. Este ensaio continuará até que 211 pacientes atinjam o ponto de paragem principal.

Está planeado que os dados provenientes de todos os centros que participam neste protocolo serão combinados, de forma a que um número adequado de indivíduos estará disponível para a análise.

As especificações descritas são aquelas tidas em vista no momento da planificação do ensaio.

Populações

População de segurança

Todos os indivíduos aleatorizados para o tratamento, e que tenham sido expostos ao fármaco do estudo.

População da intenção de tratamento (ITT)

O conjunto de dados da análise da intenção de tratamento incluirá todos os indivíduos aleatorizados.

População definida pelo protocolo (PP)

O conjunto de dados da análise definida pelo protocolo incluirá todos os indivíduos sem qualquer violação importante do protocolo. As violações do protocolo serão identificadas antes da dupla cegueira.

Características antecedentes e demográficas

O resumo dos dados estatísticos para as variáveis de antecedentes e demográficas serão disponibilizados pelos grupos de tratamento. Adicionalmente, a comparabilidade da aleatorização entre grupos de tratamento será avaliada para as variáveis de antecedentes e demográficas. As variáveis categóricas serão avaliadas utilizando o teste exacto de Fisher, e as variáveis contínuas serão avaliadas utilizando uma análise unidireccional do modelo da variância.

Note-se que estes testes de comparabilidade são realizados apenas com propósitos descritivos, e não serão considerados para definir qualquer base formal para factores determinantes, que deverão ser incluídos nos modelos de análise estatística. No entanto, estes testes podem ser utilizados como informação extra na interpretação das análises estatísticas realizadas no ponto de paragem principal.

Medicação do estudo

O resumo dos dados estatísticos para o número de infusões será disponibilizado pelos grupos de tratamento.

Terapia concomitante

O resumo dos dados estatísticos será disponibilizado para a terapia concomitante tanto antes como após o início da administração do fármaco do estudo. Será utilizado o teste exacto de Fisher para testar a comparabilidade entre grupos de tratamento em relação à proporção de indivíduos que tomem medicações concomitantes para a osteoporose e inibidores NSAIDs/ACE.

Avaliação da eficácia

A análise da variável de eficácia principal será realizada nas populações de intenção de tratamento e definida pelo protocolo.

A população da análise principal é a população de intenção de tratamento. A análise das variáveis de eficácia secundárias será realizada sobre a população de intenção de tratamento. Adicionalmente, o ajuste para comparações múltiplas não será realizado para qualquer das variáveis de eficácia secundárias.

Análise de eficácia principal

O ponto de paragem de eficácia principal é o tempo para a primeira fractura clínica. As diferenças entre tratamentos serão avaliadas utilizando um teste "log-rank" para comparar o tempo para fractura clínica entre os dois grupos de tratamento. Será representada a estimativa de Kaplan-Meier do tempo para fractura clínica para cada tratamento. Será apresentada a estimativa de Kaplan-Meier da incidência de fracturas clínicas no final do estudo.

O cálculo do tempo para o evento de fractura clínica será determinado com base nos seguintes métodos:

- Se tiver ocorrido uma fractura clínica, o tempo para o evento da fractura clínica será calculado a partir dos dados da primeira infusão até à data da detecção da fractura.

- Se não tiver ocorrido uma fractura clínica e o indivíduo completar o estudo, o tempo de suspensão será calculado a partir da data da primeira infusão até à data da última visita do estudo.

- Se um indivíduo falecer sem uma fractura clínica, então o tempo de suspensão será calculado a partir da data da primeira infusão até à data da morte.

- Se for perdido o seguimento de um indivíduo sem

uma fractura clínica, então o tempo de suspensão será calculado a partir da data da primeira infusão até à data disponível da última visita na base de dados final.

Dado que a taxa de fractura clínica em alguns centros/países pode ser muito pequena ou até zero, os centros/países serão agrupados em regiões para averiguar quaisquer diferenças geográficas que possam existir entre tratamentos. Será decidido um esquema de agrupamento antes da saída da cegueira. Serão utilizados métodos tabulares e/ou gráficos para averiguar a interacção tratamento/região conforme o apropriado (análise secundária no ponto de paragem principal).

Dado que um indivíduo pode ter mais do que uma fractura clínica (dados de eventos múltiplos), como análise exploratória, será utilizada a abordagem do tipo Anderson-Gill (18) para explorar as diferenças entre tratamentos em relação a todas as taxas de fractura clínica.

Análise de eficácia secundária

Os pontos de paragem da eficácia secundária são a percentagem de alteração em relação à *aleatorização* da DMO da totalidade da anca e da DMO do colo femoral nos meses 12, 24 e a cada 12 meses depois.

A percentagem de alteração a partir da *aleatorização* a cada visita será analisada em relação às variá-

veis de eficácia da DMO. As diferenças entre tratamentos serão avaliadas utilizando um modelo da análise bidimensional da variância (ANOVA) tendo o tratamento e o centro como variáveis explicativas.

Um resultado positivo é indicado por ambos os resultados do mês 12 e do mês 24 mostrando uma redução significativa nas fracturas osteoporóticas secundárias em pacientes que tenham sofrido recentemente uma reparação cirúrgica de uma fractura da anca quando eles tomaram ácido zoledrónico uma vez por ano em combinação com a terapia com vitamina D e com cálcio versus aqueles pacientes que tomaram apenas a terapia com vitamina D e com cálcio.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de ácido zoledrónico ou de um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável na preparação de um medicamento para o tratamento da osteoporose após a fractura da anca **caracterizado por** o tratamento é para prevenir ou reduzir fracturas esqueléticas osteoporóticas subsequentes num paciente com necessidade de tal tratamento, tendo o dito paciente sofrido a reparação de uma fractura da anca nos passados 90 dias, e em que o medicamento é administrado uma vez ao ano.

2. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que a administração do medicamento é dentro de 60 dias após a reparação da fractura da anca.

3. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que a administração do medicamento é dentro de 42 dias após a reparação da fractura da anca.

4. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que a administração do medicamento é dentro de 1-7 dias após a reparação da fractura da anca.

5. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações precedentes, em que o medicamento é para administração intravenosa.

6. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações precedentes, em que o medicamento está na forma de dosagem unitária e a quantidade eficaz de ácido zoledrónico é de 5 mg.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações precedentes, em que o ácido zoledrónico está na forma de ácido livre.

8. Utilização de acordo com a Reivindicação 7, em que a quantidade eficaz do ácido livre é de 5 mg para administração intravenosa ao longo de um período de 15 minutos.

9. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, a que ao dito paciente é administrada vitamina D2 antes da administração do ácido zoledrónico.

10. Utilização de acordo com a Reivindicação 9, em que a vitamina D2 é administrada pelo menos 14 dias antes da administração do ácido zoledrónico.

11. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que ao paciente é administrado um suplemento de vitamina D numa base diária.

12. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que ao paciente é administrado um suplemento de cálcio numa base diária.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4935130 A
- US 4777163 A
- US 4687767 A
- WO 0197788 A