

Londres, 17 de Janeiro de 2008

EMA/31266/2008

**PERGUNTAS E RESPOSTAS RELATIVAS À RETIRADA DO PEDIDO DE ALTERAÇÃO  
DOS TERMOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO  
para  
ZOMETA**

Denominação comum internacional (DCI): *ácido zoledrónico*

Em 15 de Novembro de 2007, a Novartis Europharm Limited notificou oficialmente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua intenção de retirar o seu pedido para uma nova indicação do Zometa, nomeadamente a prevenção de fracturas e da perda óssea em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama em fase inicial submetidas a tratamento com inibidores da aromatase.

**O que é o Zometa?**

O Zometa é um medicamento que contém a substância activa ácido zoledrónico. Está disponível na forma de pó e solvente para solução para perfusão (administração gota a gota numa veia) e de concentrado para solução para perfusão. O Zometa está aprovado para a utilização na prevenção de complicações ósseas em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, incluindo fracturas, compressão espinhal (pressão na corda espinal), complicações ósseas que requeiram radioterapia ou cirurgia, bem como hipercalcemia (níveis de cálcio elevados no sangue). O Zometa pode também ser utilizado no tratamento da hipercalcemia induzida por tumores.

**Qual a utilização prevista para o Zometa?**

Na nova indicação, o Zometa destinava-se a ser utilizado na prevenção de fracturas e da perda óssea em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama em fase inicial submetidas a tratamento com medicamentos anticancerígenos designados inibidores da aromatase. Os inibidores da aromatase incluem o anastrozol, o letrozol e o exemestano e podem causar perdas ósseas e fracturas como efeito secundário.

**Como deveria funcionar o Zometa?**

A substância activa do Zometa, o ácido zoledrónico, é um biofosfanato que inibe a acção dos osteoclastos, as células envolvidas na degradação do tecido ósseo. Isto conduz a uma menor perda óssea. A redução na perda óssea ajuda a tornar os ossos menos susceptíveis às fracturas, prevenindo assim a ocorrência das mesmas.

**Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?**

A eficácia do Zometa na prevenção da perda óssea foi investigada em dois estudos principais que incluíram um total de 1667 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama em fase inicial submetidas a tratamento com letrozol (um inibidor da aromatase). Ambos os ensaios observaram os efeitos de iniciar o tratamento com o Zometa em simultâneo com a administração da terapêutica com letrozol, em comparação com os efeitos aguardar até existir uma perda óssea significativa ou sinais de fractura antes de iniciar o tratamento com o Zometa. O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a alteração na “densidade mineral óssea” (a quantidade de osso) na espinha, entre o início do ensaio e após um ano. A densidade mineral óssea foi medida através de um exame radiológico especial designado “densitometria óssea bifotónica radiológica” ou DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*).

A empresa comparou também os resultados destes ensaios com os resultados de estudos do Aclasta, um outro medicamento que contém também ácido zoledrónico, utilizado na prevenção de fracturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Esta comparação destinava-se a fornecer informações sobre o efeito do ácido zoledrónico em mulheres submetidas a tratamento com inibidores da aromatase.

#### **Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?**

O pedido encontrava-se no 90º dia de avaliação quando a empresa decidiu retirá-lo. Após a avaliação, pelo CHMP, das respostas apresentadas pela empresa a uma lista de perguntas, subsistiam algumas questões.

O CHMP, após recepção de um pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado, necessita normalmente de 90 dias, no máximo, para a adopção de um parecer. Na sequência da emissão do parecer do CHMP, decorrem normalmente seis semanas até à actualização da licença pela Comissão Europeia.

#### **Qual era a recomendação do CHMP no momento da retirada?**

Com base na análise dos dados e das respostas da empresa à lista de perguntas formuladas pelo CHMP, no momento da retirada, o CHMP tinha algumas reservas, sendo de parecer de que o Zometa não podia ser aprovado para a prevenção de fracturas e da perda óssea em mulheres submetidas a tratamento com inibidores da aromatase.

#### **Quais eram as questões consideradas principais pelo CHMP?**

As reservas do CHMP estavam associadas à forma como os dois ensaios principais foram concebidos, uma vez que não se debruçavam directamente sobre as fracturas ósseas. Embora o Zometa aparentasse reduzir a perda óssea quando iniciado ao mesmo tempo que o letrozol, o CHMP não estava convicto da relevância destes resultados perante a ausência de informação adequada relativa às fracturas. Esta questão não foi resolvida através da prestação de informações relacionadas com fracturas obtidas a partir dos ensaios do Aclasta no tratamento da osteoporose.

O CHMP tinha também preocupações por não haver informação suficiente que demonstrasse que a dose de Zometa utilizada nos ensaios era a mais adequada para estes doentes.

Por conseguinte, no momento da retirada, o CHMP considerava que os benefícios do Zometa não estavam suficientemente demonstrados e que os eventuais benefícios não eram superiores aos riscos identificados.

#### **Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?**

A carta da empresa a notificar a EMEA da retirada do pedido de alteração dos termos da autorização de introdução no mercado para o Zometa encontra-se disponível [aqui](#).

#### **Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos com o Zometa?**

A empresa informou o CHMP de que a retirada do pedido não tem consequências para os doentes actualmente incluídos em ensaios clínicos com o Zometa. Caso esteja a participar num ensaio clínico e necessite de mais informações sobre o seu tratamento, contacte o médico que o está a orientar.

#### **O que se passa relativamente ao Zometa na prevenção de complicações ósseas e hipercalcemia?**

Não existem consequências para o uso do Zometa nas indicações autorizadas, para as quais o perfil risco-benefício se mantém inalterado.