

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af  
produktresuméer og indlægssedler fremlagt af EMA**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende bisfosfonat (se bilag I)

Bisfosfonater er lægemidler, som anvendes til behandling og forebyggelse af knoglelidelser, herunder hypercalcæmi, samt forebyggelse af knogleproblemer hos patienter med cancer, behandling af osteoporose og Pagets sygdom.

Efter en vurdering i arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP) i 2008 blev det besluttet, at der skulle tilføjes en advarsel om atypiske stressfrakturer i proksimal femurdiafyse til produktinformationen for lægemidler, som indeholder alendronsyre, i hele Europa. Dette spørgsmål blev igen overvejet af PhVWP i april 2010, da der havde været indberetninger i forbindelse med andre bisfosfonater, som understøttede det synspunkt, at atypiske stressfrakturer er en bivirkning ved bisfosfonat-klassen.

I fortsættelse af drøftelserne i PhVWP og de nye data fra publiceret litteratur og rapporter efter markedsføringen, som tyder på, at atypiske stressfrakturer kan være en bivirkning ved bisfosfonat-klassen, bad Det Forenede Kongerige i september 2010 CHMP om at afgive udtalelse i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, om, hvorvidt markedsføringsgodkendelserne for lægemidler indeholdende bisfosfonater skulle opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage.

CHMP har vurderet de tilgængelige data fra ikke-kliniske og histologiske undersøgelser, relevante kliniske undersøgelser, epidemiologiske undersøgelser, indberetninger efter markedsføringen og publiceret litteratur.

#### *Ikke-kliniske data*

Selvom prækliniske undersøgelser har givet begrænset information om risikoen for atypiske frakturer ved bisfosfonater, har nogle af dem påvist, at bisfosfonaters hæmning af knogleomsætningen kan øge akkumulering af mikroskader og akkumulering af AGE-forbindelser (advanced glycation end-products), som resulterer i ændringer i knoglens biomekaniske egenskaber (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009<sup>1</sup>). Det er imidlertid ikke alle prækliniske undersøgelser, som har fundet bivirkninger af alendronsyre i knogler (Burr et al<sup>2</sup>).

#### *Definition af atypisk femurfraktur*

Arbejdsgruppen under American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) om atypiske subtrochantære femurfrakturer og frakturer i femurdiafyse har defineret væsentlige og mindre væsentlige karakteristika ved atypiske femurfrakturer (Shane et al, 2010<sup>3</sup>). Arbejdsgruppen anbefaler, at for at en fraktur kan betragtes som en atypisk femurfraktur, skal alle de væsentlige karakteristika

---

<sup>1</sup> **Brennan O et al** The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis. *J Biomech* 2011; 44:386-90

**Hofstaetter JG et al.** The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 30: 937-944

**Mashiba T et al** Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613-620

**O'Neal JM et al** One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. *Bone* 2010; 47: 241-247

**Tang SY et al** Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 887-894

<sup>2</sup> **Burr DB et al** Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009; 27: 1288-1292

<sup>3</sup> **Shane E et al** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-2294

være til stede, hvorimod de mindre væsentlige karakteristika almindeligvis er beskrevet i tilfælde af atypiske femurfrakturer, men ikke altid er til stede hos alle patienter.

På baggrund af det ringe antal spontane rapporter om komminutte atypiske femurfrakturer i forbindelse med bisfosfonater, en offentliggjort indberetning (Schneider, 2006<sup>4</sup>) samt præliminære data fremlagt ved ASBMR's møde i oktober (Nitché et al, 2010<sup>5</sup>) blev CHMP for så vidt angår vurderingen enige om en ændret definition, som angiver "ikke-komminut" som et mindre væsentligt karakteristika ved atypisk femurfraktur.

#### *Atypiske frakturers mekanisme*

Mekanismen/mekanismerne ved udvikling af atypiske frakturer hos patienter, som tager bisfosfonater, kendes ikke. Flere mulige mekanismer ved atypiske frakturer i forbindelse med bisfosfonater er imidlertid blevet foreslået. Den primære postulerede mekanisme er undertrykkelse af knogleomsætning, som indirekte fører til aldrende knogler og forsinkelse eller forhindring af reparation af naturligt forekommende stressfrakturer, selvom dokumentationen ikke er fyldestgørende.

#### *Epidemiologiske undersøgelser*

Mens nogle epidemiologiske undersøgelser tyder på, at subtrochantære frakturer og femurfrakturer kan være normale osteoporotiske faktorer (Abrahamsen et al, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard et al, 2010<sup>8</sup>), tyder andre undersøgelser på, at langvarig brug af bisfosfonater kan øge risikoen for subtrochantære frakturer og femurfrakturer (Park-Wyllie et al, 2011<sup>9</sup>, Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Disse undersøgelser er imidlertid ikke specifikt relateret til atypiske femurfrakturer, da de ikke indeholder information om radiografisk frakturmønster.

Dokumentation fra undersøgelser, som indeholder specifik information om atypiske femurfrakturer identificeret af radiografer, tyder på, at disse frakturer kan have en årsagsmæssig sammenhæng med brug af bisfosfonater. Case-kontrolundersøgelser har rapporteret en signifikant forbindelse mellem mønsteret for atypiske femurfrakturer og brug af bisfosfonater (Lenart et al, 2009<sup>11</sup>, Isaacs et al, 2010<sup>12</sup>). Andre undersøgelser med radiografisk dokumentation har også rapporteret en øget forekomst af atypiske femurfrakturer hos patienter behandlet med bisfosfonater sammenlignet med ikke-eksponerede patienter, som kan stige med varigheden af bisfosfonatbehandlingen (Dell et al, 2010<sup>13</sup>, Schilcher et al, 2009<sup>14</sup>).

---

<sup>4</sup> **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61: 31-33

<sup>5</sup> **Nitché J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accessed 5 April 2011

<sup>6</sup> **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102

<sup>7</sup> **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265

<sup>8</sup> **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y

<sup>9</sup> **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789

<sup>10</sup> **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233

<sup>11</sup> **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362

<sup>12</sup> **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392

<sup>13</sup> **Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at

### *Indberetninger efter markedsføring*

Antallet af indberetninger efter markedsføringen om atypiske femurfrakturer, som mistænkes for at have forbindelse med bisfosfonater, er steget siden vurderingen af PhVWP i 2008. Selvom det højeste antal mulige atypiske femurfrakturer fortsat indberettes i forbindelse med alendronsyre til behandling af osteoporose, har der også været indberetninger efter markedsføringen for andre bisfosfonater til behandling af osteoporose (etidronsyre, ibandronsyre, risedronsyre og zoledronat) og også ved Pagets sygdom (zoledronat) og onkologiske indikationer (ibandronsyre, pamidronsyre og zoledronat), hvilket tyder på, at disse frakturer kan være en bivirkning ved bisfosfonatklassen. Det faktum, at der ikke er nogen indberetninger om de resterende bisfosfonater, clodronsyre, neridronsyre og tiludronsyre, kan hænge sammen med den lavere eksponering for disse lægemidler sammenlignet med andre bisfosfonater, og det kan ikke udelukkes, at der ikke er nogen sammenhæng.

På nuværende tidspunkt er der kun ringe dokumentation fra litteraturen og spontane indberetninger, som understøtter en forbindelse mellem bisfosfonater og atypiske frakturer andre steder end femur. Den manglende dokumentation kan skyldes, at atypiske frakturer andre steder end femur sammen med brug af bisfosfonater ikke er anerkendt og indberettet, eller det er muligt, at femurs unikke egenskab som kroppens største, vægtbærende knogle betyder, at atypiske frakturer kun forekommer på dette sted. Den potentielle risiko for atypiske frakturer andre steder end femur vil blive overvåget.

### *Risikofaktorer*

Flere mulige risikofaktorer er foreslået for atypiske femurfrakturer i forbindelse med brug af bisfosfonater. Man mener, at langvarig brug af bisfosfonater er den væsentligste risikofaktor for atypiske femurfrakturer. Den optimale varighed af brug af bisfosfonater til behandling af osteoporose kendes imidlertid ikke. Der foreligger i øjeblikket ingen fyldestgørende dokumentation vedrørende betydningen af at afbryde behandlingen med bisfosfonater. Glukokortikoider og protonpumpehæmmere (PPI) er identificeret som mulige, væsentlige risikofaktorer for atypisk femurfraktur. Samtidig behandling med andre anti-resorptive lægemidler som hormonel substitutionsterapi og raloxifene er også foreslået som mulige risikofaktorer. Ud over osteoporose blev det påvist, at de hyppigst forekommende komorbide tilstande hos patienter med atypisk femurfraktur var kronisk obstruktiv lungesygdom eller astma, reumatoid arthritis og diabetes.

### *Samlet konklusion*

CHMP konkluderede på baggrund af al den foreliggende dokumentation, at anvendelse af bisfosfonater kan være forbundet med risiko for atypiske femurfrakturer, og anbefalede derfor, at følgende information medtages i produktinformationen for alle bisfosfonater:

- Tilføjelse af en advarsel i produktresuméets punkt 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) for at afspejle denne risiko, de væsentligste karakteristika ved disse frakturer og et potentielt behov for seponering af behandlingen ved mistanke om en fraktur.
- Tilføjelse af atypisk femurfraktur i produktresuméets punkt 4.8 (Bivirkninger) sammen med en udtalelse om, at denne bivirkning kan tilskrives hele klassen af bisfosfonater.

På grund af den manglende dokumentation vedrørende den optimale varighed af behandling med bisfosfonater, og i betragtning af at behandlingens varighed er en risikofaktor for atypiske femurfrakturer, anbefalede CHMP desuden at tilføje information i punkt 4.2. i produktresuméer for

---

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accessed 15 February 2011

<sup>14</sup> **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415

bisfosfonater, som er godkendt til behandling af osteoporose, om nødvendigheden af regelmæssigt at evaluere behovet for at fortsætte med bisfosfonat-behandlingen, særligt efter 5 års behandling, på individuel patientbasis.

CHMP konkluderede, at resultaterne af denne vurdering ikke ændrer det overordnede benefit/risk-forhold for individuelle bisfosfonater ved deres godkendte indikationer.

### **Begrundelser for ændring af produktresuméer og indlægssedler**

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende bisfosfonater.
- Udvalget vurderede alle de tilgængelige, fremlagte data (prækliniske, kliniske, epidemiologiske undersøgelser, indberetninger efter markedsføringen, publiceret litteratur) i forhold til risikoen for atypiske femurfrakturer med bisfosfonater.
- På baggrund af den foreliggende dokumentation, primært fra epidemiologiske undersøgelser og indberetninger efter markedsføringen, konkluderede udvalget, at brugen af bisfosfonater kan være forbundet med risiko for atypiske femurfrakturer. Udvalget konkluderede også, at den væsentligste risikofaktor forbundet med disse frakturer ser ud til at være langvarig behandling med bisfosfonater.
- Udvalget konkluderede, at produktinformationen for alle bisfosfonater skal indeholde en advarsel i punkt 4.4 om risikoen for atypiske femurfrakturer. Denne bivirkning skal også anføres i produktresuméernes punkt 4.8. Udvalget konkluderede også, at der skal tilføjes information i punkt 4.2. for bisfosfonater, som er godkendt til behandling af osteoporose, om nødvendigheden af regelmæssigt at evaluere behovet for fortsat behandling med bisfosfonater, særligt efter 5 års behandling, på en individuel patientbasis.

I lyset af ovenstående anbefalede CHMP ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende bisfosfonat (se bilag I), for hvilke de relevante afsnit i produktresuméerne og indlægssedlerne er anført i bilag III og i overensstemmelse med betingelserne i bilag IV i denne udtalelse.