

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und von
Packungsbeilagen, die von der EMA vorgelegt wurden**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln, die Bisphosphonate enthalten (siehe Anhang I)

Bisphosphonate sind Arzneimittel, die zur Behandlung und Prävention von Knochenerkrankungen wie Hyperkalziämie und zur Prävention von Knochenproblemen bei Patienten mit Krebs und zur Behandlung von Osteoporose und der Paget-Krankheit verwendet werden.

Nach einer Prüfung durch die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) im Jahr 2008 wurde beschlossen, dass in Europa eine Warnung bezüglich atypischer Stressfrakturen des proximalen Femurschafts in die Produktinformation für Arzneimittel, die Alendronsäure enthalten, aufgenommen werden soll. Im April 2010 wurde diese Angelegenheit erneut von der PhVWP aufgegriffen, da Fälle berichtet wurden, die die Einschätzung stützen, dass es sich bei den atypischen Stressfrakturen um einen Klasseneffekt von Bisphosphonaten handelt.

Aufgrund der Diskussionen des PhVWP und dem Auftauchen von Daten aus der veröffentlichten Literatur und Berichten nach der Markteinführung, die darauf hindeuten, dass atypische Stressfrakturen ein Klasseneffekt von Bisphosphonaten sein könnten, ersuchte Großbritannien den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im September 2010 um Erstellung eines Gutachtens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83 EWG in der geänderten Fassung bezüglich der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Bisphosphonate enthalten, beibehalten, geändert, ruhen gelassen oder entzogen werden sollen.

Der CHMP prüfte die verfügbaren Daten aus nicht klinischen und histologischen Studien, relevanten klinischen Studien, epidemiologischen Studien, Berichten nach der Markteinführung und der veröffentlichten Literatur.

Nicht klinische Daten

Auch wenn präklinische Studien nur beschränkte Informationen über das Risiko atypischer Frakturen mit Bisphosphonaten geliefert haben, haben einige von ihnen gezeigt, dass die Hemmung des Knochenumbaus durch Bisphosphonate die Anhäufung von Mikroschäden und die Anhäufung von glykierten Endprodukten („advanced glycation end-products“) steigern kann, was zu Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften des Knochens führt (Brennan et al., 2011, Hofstaetter et al., 2010, Mashiba et al., 2000, O’Neal et al., Tang et al., 2009¹). Allerdings zeigten sich nicht in allen präklinischen Studien unerwünschte Wirkungen von Alendronsäure auf den Knochen (Burr et al.²).

Definition von atypischer Femurfraktur

Die Task Force der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) zu atypischen subtrochantären und diaphysären Femurfrakturen hat Haupt- und Nebenkriterien der atypischen Femurfraktur definiert (Shane et al., 2010³) und empfahl, dass ein Fall dann als atypische

¹ **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

² **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

³ **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

Femurfraktur angesehen werden sollte, wenn alle Hauptkriterien vorliegen, wohingegen die Nebenkriterien zwar meist in Fällen von atypischen Femurfrakturen beschrieben wurden, aber nicht bei allen Patienten vorliegen.

Aufgrund der kleinen Zahl von spontanen Berichten einer atypischen Femurtrümmerfraktur im Zusammenhang mit Bisphosphonaten, einem veröffentlichten Fallbericht (Schneider, 2006⁴) sowie vorläufigen Daten, die auf der Oktobersitzung des ASBMR präsentiert wurden (Nitché et al., 2010⁵), einigte sich der CHMP für den Zweck seiner Beurteilung auf eine modifizierte Falldefinition, bei der „Nicht-Trümmerfraktur“ als Nebenkriterium statt als Hauptkriterium für eine atypische Femurfraktur aufgeführt wird.

Mechanismus atypischer Frakturen

Der oder die Mechanismen für die Entstehung atypischer Frakturen bei Patienten, die Bisphosphonate nehmen, ist nicht bekannt. Es wurden jedoch eine Reihe von möglichen Mechanismen atypischer Frakturen im Zusammenhang mit der Verwendung von Bisphosphonaten postuliert. Der hauptsächlichste postulierte Mechanismus ist die Hemmung des Knochenumbaus, die indirekt zur Knochenalterung und Verzögerung oder Verhinderung der Reparatur von natürlich auftretenden Stressfrakturen führt, auch wenn die Nachweise nicht schlüssig sind.

Epidemiologische Studien

Während einige epidemiologische Studien nahelegen, dass es sich bei den subtrochantären Frakturen und Femurschaftfrakturen um normale osteoporotische Frakturen handeln könnte (Abrahamsen et al., 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al., 2010⁸) deuten andere Studien darauf hin, dass die Langzeitverwendung von Bisphosphonaten das Risiko für subtrochantäre und Femurschaftfrakturen erhöhen kann (Park-Wyllie et al., 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Allerdings beziehen sich diese Studien nicht speziell auf atypische Femurfrakturen, da sie keine Angaben zum radiographischen Frakturmuster enthalten.

Erkenntnisse aus Studien, die spezifische Angaben bezüglich radiographisch bestätigter atypischer Femurfrakturen enthalten, deuten darauf hin, dass diese Frakturen mit der Verwendung von Bisphosphonaten zusammenhängen können. Fall-Kontroll-Studien berichteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen atypischem Femurfrakturmuster und der Verwendung von Bisphosphonaten (Lenart et al., 2009¹¹, Isaacs et al., 2010¹²). Aus anderen Studien mit radiographischem Nachweis wurde ebenfalls eine erhöhte Inzidenz atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit

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

⁵ **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; Zugang unter <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Aufgerufen 5. April 2011

⁶ **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

⁷ **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

⁸ **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

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

¹⁰ **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

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

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

Bisphosphonaten behandelt wurden, im Vergleich mit nicht exponierten Patienten berichtet, die mit der Dauer der Bisphosphonat-Behandlung zunehmen kann (Dell et al., 2010¹³, Schilcher et al., 2009¹⁴).

Berichte nach der Markteinführung

Die Zahl der Berichte möglicher atypischer Femurfrakturen, bei denen ein Zusammenhang mit Bisphosphonaten vermutet wird, hat seit der Prüfung durch die PhVWP im Jahr 2008 zugenommen. Auch wenn die höchste Zahl möglicher atypischer Femurfrakturen weiterhin im Zusammenhang mit Alendronsäure für Osteoporose berichtet wird, gab es auch Berichte nach der Markteinführung für andere Bisphosphonate zur Osteoporosebehandlung (Etidronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronat), für die Paget-Krankheit (Zoledronat) sowie für onkologische Anwendungsgebiete (Ibandronsäure, Pamidronsäure und Zoledronat), was darauf hindeutet, dass es sich bei diesen Frakturen um einen Klasseneffekt von Bisphosphonaten handeln kann. Das Fehlen von Berichten im Zusammenhang mit den übrigen Bisphosphonaten Clodronsäure, Neridronsäure und Tiludronsäure kann durch die geringere Exposition dieser Arzneimittel im Vergleich mit anderen Bisphosphonaten bedingt sein, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hier kein Zusammenhang besteht.

Derzeit liegen aus der Literatur und spontanen Berichten wenig Hinweise vor, die einen Zusammenhang zwischen Bisphosphonaten und atypischen Frakturen an anderen Stellen als am Femur stützen würden. Die fehlenden Hinweise können dadurch bedingt sein, dass atypische Frakturen an anderen Stellen als am Femur während der Verwendung von Bisphosphonaten oft nicht erkannt bzw. nicht berichtet werden, oder es ist möglich, dass die einzigartigen Charakteristika des Femurs als dem bedeutendsten gewichtstragenden Knochen des Körpers bedeuten, dass atypische Frakturen nur an dieser Stelle auftreten. Das potenzielle Risiko atypischer Frakturen an anderen Stellen als dem Femur wird weiter überprüft.

Risikofaktoren

Für atypische Femurfrakturen im Zusammenhang mit Bisphosphonaten wurde eine Reihe von möglichen Risikofaktoren angeführt. Als Hauptrisikofaktor für atypische Femurfrakturen wird die Langzeitverwendung von Bisphosphonaten angesehen. Allerdings ist die optimale Dauer der Verwendung von Bisphosphonaten bei Osteoporose nicht bekannt. Derzeit liegen keine robusten Nachweise zum Wert einer Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten vor. Glukokortikoide und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wurden als mögliche wichtige Risikofaktoren für eine atypische Femurfraktur genannt. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen antiresorptiven Arzneimitteln wie Hormonersatztherapien und Raloxifen wurde ebenfalls als möglicher Risikofaktor genannt. Außer Osteoporose waren die häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit atypischer Femurfraktur chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma, rheumatoide Arthritis und Diabetes.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung aller verfügbarer Anhaltspunkte schloss der CHMP, dass die Verwendung von Bisphosphonaten ein Risiko für atypische Femurfrakturen darstellen kann und empfahl deshalb die Aufnahme folgender Angaben in die Produktinformation aller Bisphosphonate:

- Aufnahme eines Warnhinweises in Kapitel 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), der das

¹³ **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; Zugang unter <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Aufgerufen 15. Februar 2011

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

Risiko, die Hauptmerkmale dieser Frakturen und die potenzielle Notwendigkeit eines Abbruchs der Behandlung, wenn Verdacht auf eine Fraktur besteht, beinhaltet.

- Aufnahme der atypischen Femurfraktur in Kapitel 4.8 (Nebenwirkungen) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, zusammen mit einer Aussage, dass diese unerwünschte Wirkung ein Klasseneffekt aller Bisphosphonate ist.

Außerdem empfahl der CHMP angesichts des Mangels an Hinweisen bezüglich der optimalen Dauer der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Osteoporose und angesichts der Tatsache, dass die Dauer der Behandlung ein Risikofaktor für atypische Femurfrakturen ist, dass ein Hinweis in Kapitel 4.2. der Produktinformation für Bisphosphonate, die für Osteoporose zugelassen sind, aufgenommen werden soll, dass die Notwendigkeit der Fortsetzung der Bisphosphonat-Behandlung regelmäßig individuell für jeden Patienten geprüft werden muss, insbesondere nach 5-jähriger Behandlung.

Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass die Erkenntnisse dieser Überprüfung nicht das globale Risiko-Nutzen-Verhältnis einzelner Bisphosphonate in ihren autorisierten Indikationen ändert.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung zu Arzneimitteln, die Bisphosphonate enthalten.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle verfügbaren vorgelegten Daten (präklinische, klinische, epidemiologische Studien, Berichte nach Markteinführung, veröffentlichte Literatur) im Zusammenhang mit dem Risiko für atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonaten.
- Auf der Basis der verfügbaren Hinweise, hauptsächlich aus epidemiologischen Studien und Berichten nach der Markteinführung, schloss der Ausschuss, dass die Verwendung von Bisphosphonaten mit einem Risiko für atypische Femurfrakturen einhergehen kann. Außerdem schloss der CHMP, dass der Hauptrisikofaktor im Zusammenhang mit diesen Frakturen die Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten zu sein scheint.
- Der Ausschuss schloss, dass die Produktinformation aller Bisphosphonate einen Warnhinweis in Kapitel 4.4 zum Risiko atypischer Femurfrakturen enthalten sollte, und diese unerwünschte Wirkung sollte auch im Kapitel 4.8 der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt werden. Der Ausschuss gelangte außerdem zu der Auffassung, dass ein Hinweis in Kapitel 4.2. der Produktinformation für Bisphosphonate, die für Osteoporose zugelassen sind, aufgenommen werden soll, der besagt, dass die Notwendigkeit für die Fortsetzung der Bisphosphonat-Behandlung regelmäßig, insbesondere nach 5-jähriger Behandlung, für jeden Patienten individuell zu prüfen ist.

hat der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Bisphosphonate enthalten (siehe Anhang I), deren relevante Kapitel der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilagen in Anhang III aufgeführt sind, und unter den in Anhang IV dieses Gutachtens dargelegten Bedingungen empfohlen.