

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον EMA

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διφωσφονικά άλατα (βλ. Παράρτημα Ι)

Τα διφωσφονικά άλατα είναι φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη οστικών διαταραχών (μεταξύ άλλων και της υπερασβεσταιμίας), για την πρόληψη οστικών προβλημάτων σε ασθενείς με καρκίνο, για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της νόσου του Paget.

Μετά από εξέταση που διενήργησε η ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) το 2008, εξήχθη το συμπέρασμα ότι στις πληροφορίες όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλενδρονικό οξύ και κυκλοφορούν στην Ευρώπη πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως του εγγύς μηριαίου άξονα. Το συγκεκριμένο ζήτημα εξετάστηκε εκ νέου από την PhVWP τον Απρίλιο του 2010, καθώς αναφέρθηκαν περιστατικά τα οποία, συσχετιζόμενα με άλλα διφωσφονικά άλατα, υποστηρίζουν την άποψη ότι τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων.

Ακολούθως των συζητήσεων της PhVWP, των νέων δεδομένων από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των εκθέσεων από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, που υποδεικνύουν ότι τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων, το ΗΒ ζήτησε τον Σεπτέμβριο του 2010 από την CHMP να εκδώσει γνώμη δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83 ΕΟΚ, όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με την ενδεχόμενη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διφωσφονικά άλατα.

Η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα από μη κλινικές και ιστολογικές μελέτες, συναφείς κλινικές δοκιμές, επιδημιολογικές μελέτες, εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Μη κλινικά δεδομένα

Παρότι τα στοιχεία που προέκυψαν από τις προκλινικές μελέτες σχετικά με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων λόγω θεραπείας με διφωσφονικά άλατα ήταν περιορισμένα, ορισμένες από αυτές κατέδειξαν ότι η καταστολή του μεταβολισμού των οστών μέσω των διφωσφονικών αλάτων ενδέχεται να αυξάνει τη συσσώρευση μικροφθορών και τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στις βιο-μηχανικές ιδιότητες των οστών (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του αλενδρονικού οξέος στα οστά δεν παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκλινικές μελέτες (Burr et al²).

Ορισμός των άτυπων καταγμάτων του μηρού

Η ειδική ομάδα της Αμερικανικής Εταιρείας Οστικών Ερευνών (American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)) για τα άτυπα υποτροchanτήρια κατάγματα και τα κατάγματα διάφυσης του μηριαίου

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

οστού έχει προσδιορίσει τα μείζονα και ελάσσονα χαρακτηριστικά των άτυπων καταγμάτων του μηρού (Shane et al, 2010³) και εισηγήθηκε ότι για να χαρακτηριστεί ένα κάταγμα ως άτυπο κάταγμα του μηρού πρέπει να συντρέχουν όλα τα μείζονα χαρακτηριστικά, καθώς τα ελάσσονα χαρακτηριστικά περιγράφονται μεν συχνά σε περιστατικά άτυπων καταγμάτων του μηρού, χωρίς όμως να παρατηρούνται σε όλους τους ασθενείς.

Βάσει των λίγων αυθόρμητων αναφορών περί συντριπτικών άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού που σχετίζονται με διφωσφονικά άλατα, μιας δημοσιευμένης αναφοράς περιστατικού (Schneider, 2006⁴), όπως και των προκαταρκτικών δεδομένων που παρουσιάστηκαν στη συνεδρίαση της ASBMR τον Οκτώβριο (Nitcher et al, 2010⁵), η CHMP, στο πλαίσιο της αξιολόγησης που διενήργησε, συμφώνησε με τον τροποποιημένο ορισμό, ήτοι "μη συντριπτικό" είναι ένα ελάσσον κάταγμα και όχι ένα μείζον άτυπο κάταγμα του μηριαίου οστού.

Μηχανισμός άτυπων καταγμάτων

Ο(Οι) μηχανισμός(οί) ανάπτυξης άτυπων καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα δεν είναι γνωστός(οί). Ωστόσο, αρκετοί είναι οι πιθανοί μηχανισμοί άτυπων καταγμάτων που σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι η καταστολή του μεταβολισμού των οστών που έχει ως αποτέλεσμα την έμμεση γήρανση του οστού και την καθυστέρηση ή την παρεμπόδιση της επιδιόρθωσης των φυσικών καταγμάτων κοπώσεως, παρότι οι αποδείξεις δεν είναι αδιαμφισβήτητες.

Επιδημιολογικές μελέτες

Ενώ ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι τα υποτροχαντήρια και μηριαία οστικά κατάγματα ενδέχεται να είναι φυσιολογικά οστεοπορωτικά κατάγματα (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), άλλες μελέτες υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών αλάτων ενδεχομένως αυξάνει τον κίνδυνο υποτροχαντήριων και μηριαίων οστικών καταγμάτων (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Όμως, οι μελέτες αυτές δεν αφορούν ειδικά τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού διότι δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το ακτινογραφικό πρότυπο του κατάγματος.

Οι αποδείξεις από τις μελέτες που παρέχουν συγκεκριμένες πληροφορίες για τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού βάσει ακτινογραφιών υποδεικνύουν ότι τα εν λόγω κατάγματα ενδέχεται να έχουν αιτιολογική συνάφεια με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων. Οι συγκριτικές μελέτες έναντι ομάδας μαρτύρων αναφέρουν σημαντικό συσχετισμό μεταξύ του προτύπου άτυπων μηριαίων καταγμάτων και

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

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 **Nitcher J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. J Bone Miner Res 25 (Suppl 1) 2010, διατίθεται στον δικτυακό τόπο <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Προσπελάθηκε στις 5 Απριλίου 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

της χρήσης διφωσφονικών αλάτων (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Άλλες μελέτες με ακτινογραφικές αποδείξεις υποδεικνύουν επίσης αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άτυπων μηριαίων καταγμάτων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά άλατα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε αυτά, η οποία συχνότητα ενδέχεται να αυξάνεται περαιτέρω ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

Ο αριθμός των εκθέσεων από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα πιθανά άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού για τα οποία υπάρχει υποψία ότι σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων έχει αυξηθεί μετά από την επανεξέταση που διενήργησε η PhVWP το 2008. Παρά τη διαρκή αναφορά υψηλότερου αριθμού πιθανών άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού που σχετίζονται με τη χρήση του αλενδρονικού οξέος στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, οι εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρουν περιστατικά και για άλλα διφωσφονικά άλατα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης (ετιδρονικό οξύ, ιβανδρονικό οξύ, ρισεδρονικό οξύ και ζολεδρονάτη), καθώς επίσης και της νόσου του Paget (ζολεδρονάτη) και των ογκολογικών ενδείξεων (ιβανδρονικό οξύ, παμιδρονικό οξύ και ζολεδρονάτη), υποδεικνύοντας ότι τα εν λόγω κατάγματα ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων. Η έλλειψη εκθέσεων για τα υπόλοιπα διφωσφονικά άλατα, δηλαδή το κλοδρονικό οξύ, το νεριδρονικό οξύ και το τιλουδρονικό οξύ, ενδέχεται να οφείλεται στον μικρότερο βαθμό έκθεσης στα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με άλλα διφωσφονικά άλατα και η μη ύπαρξη συσχετισμού είναι πιθανή.

Επί του παρόντος, οι αποδείξεις από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές για τη στήριξη του συσχετισμού μεταξύ των διφωσφονικών αλάτων και των άτυπων καταγμάτων σε άλλα σημεία πέραν του μηρού είναι περιορισμένες. Η έλλειψη αποδείξεων ενδέχεται να οφείλεται στην έλλειψη αναγνώρισης και αναφοράς άτυπων καταγμάτων που οφείλονται στη χρήση διφωσφονικών αλάτων σε άλλα σημεία πέραν του μηρού. Επίσης, είναι πιθανόν τα χαρακτηριστικά του μηριαίου οστού, ως του μείζονος οστού μεταφοράς του βάρους του σώματος, να είναι μοναδικά, γεγονός που συνεπάγεται ότι τα άτυπα κατάγματα μπορεί να εμφανίζονται μόνο στο συγκεκριμένο σημείο. Ο δυνητικός κίνδυνος άτυπων καταγμάτων σε σημεία πέραν του μηρού βρίσκεται υπό εξέταση.

Παράγοντες κινδύνου

Αρκετοί είναι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί για την ερμηνεία των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού και που σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων. Η μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών αλάτων θεωρείται ότι αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου για τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου. Ωστόσο, η βέλτιστη διάρκεια χρήσης διφωσφονικών αλάτων για την οστεοπόρωση δεν είναι γνωστή. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος πειστικές αποδείξεις σχετικά με την αξία της διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα. Τα γλυκοκορτικοειδή και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων έχουν αναγνωρισθεί ως πιθανοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για άτυπα κατάγματα του μηριαίου. Η συντρέχουσα θεραπεία με άλλα φάρμακα κατά της αποδόμησης, όπως η θεραπεία ορμονικής

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis 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

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, Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Προσπελάθηκε στις 15 Φεβρουαρίου 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

υποκατάστασης και η ραλοξιφένη, έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου. Εκτός από την οστεοπόρωση, οι συχνότερες συννοσηρότητες σε ασθενείς με άτυπα κατάγματα μηριαίου είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή το άσθμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο διαβήτης.

Γενικό πόρισμα

Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP απεφάνθη ότι η χρήση διφωσφονικών αλάτων μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε τη συμπερίληψη των ακόλουθων στοιχείων στις πληροφορίες του προϊόντος για όλα τα διφωσφονικά άλατα:

- Προσθήκη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ (Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) η οποία να αντανakλά τον εν λόγω κίνδυνο, τα βασικά χαρακτηριστικά των εν λόγω καταγμάτων και τη δυνητική ανάγκη για διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση υποψίας κατάγματος
- Προσθήκη σχετικά με τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου στην παράγραφο 4.8 (Ανεπιθύμητες ενέργειες) της ΠΧΠ, καθώς και δήλωση ότι η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των διφωσφονικών αλάτων.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη αποδείξεων σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα για την οστεοπόρωση και ότι η διάρκεια της θεραπείας αποτελεί παράγοντα κινδύνου άτυπων καταγμάτων του μηριαίου, η CHMP εισηγήθηκε επίσης την προσθήκη στοιχείων, στην παράγραφο 4.2 των πληροφοριών του προϊόντος για τα διφωσφονικά άλατα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, σχετικά με την ανάγκη περιοδικής αξιολόγησης της αναγκαιότητας συνέχισης της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα, ειδικότερα μετά από 5 χρόνια θεραπείας, για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Η CHMP απεφάνθη ότι τα ευρήματα της εν λόγω επανεξέτασης δεν μεταβάλλουν τη συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου των μεμονωμένων διφωσφονικών αλάτων στις εγκεκριμένες ενδείξεις τους.

Λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία παραπομπής που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν (προκλινικές, κλινικές, επιδημιολογικές μελέτες, εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, δημοσιευμένη βιβλιογραφία) σχετικά με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου λόγω χρήσης διφωσφονικών αλάτων
- Σύμφωνα με τις διαθέσιμες αποδείξεις, κυρίως από τις επιδημιολογικές μελέτες και τις εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, η επιτροπή απεφάνθη ότι η χρήση διφωσφονικών αλάτων ενδέχεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου. Επίσης, η CHMP απεφάνθη ότι ο κύριος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τα εν λόγω κατάγματα φαίνεται να είναι η μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά άλατα.
- Η επιτροπή απεφάνθη ότι στις πληροφορίες προϊόντος όλων των διφωσφονικών αλάτων πρέπει να συμπεριληφθεί προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 σχετικά με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου και ότι η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί και στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ. Η επιτροπή απεφάνθη επίσης ότι στην παράγραφο 4.2 των πληροφοριών του προϊόντος

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα (βλ. Παράρτημα I), για τα οποία οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III και υπόκεινται στους όρους που ορίζονται στο παράρτημα IV της παρούσας γνώμης.