

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los resúmenes de las características del producto y los prospectos presentados por la EMA**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen bisfosfonatos (Ver Anexo I)

Los bisfosfonatos son medicamentos utilizados para el tratamiento y la prevención de trastornos óseos como la hipercalcemia y la prevención de problemas óseos en pacientes con cáncer, el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad de Paget.

Tras una revisión realizada por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) en 2008, se decidió añadir una advertencia sobre las fracturas por estrés atípicas de la cabeza femoral proximal en la ficha técnica de los medicamentos que contienen ácido alendrónico en toda Europa. La cuestión fue considerada de nuevo por el PhVWP en abril de 2010, tras la notificación de varios casos relacionados con otros bisfosfonatos que respaldaban la opinión de que las fracturas por estrés atípicas son un efecto del grupo farmacológico de los bisfosfonatos.

Tras los debates mantenidos en el seno del PhVWP, los nuevos datos publicados en la literatura científica y los informes posteriores a la comercialización que sugieren que las fracturas por estrés atípicas pueden ser un efecto del grupo farmacológico de los bisfosfonatos, el Reino Unido solicitó al CHMP en septiembre de 2010 que emitiera un dictamen de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE modificada, en el que recomendara el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la retirada de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen bisfosfonatos.

El CHMP analizó los datos disponibles, procedentes de estudios no clínicos e histológicos, estudios clínicos relevantes, estudios epidemiológicos, informes posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada.

#### *Datos no clínicos*

Aunque los estudios preclínicos han facilitado información limitada sobre el riesgo de fracturas atípicas con bisfosfonatos, algunos de ellos han demostrado que la supresión del recambio óseo por acción de los bisfosfonatos puede aumentar la acumulación de microlesiones y de productos derivados de la glicación avanzada, con los consiguientes cambios en las propiedades biomecánicas del hueso (Brennan y cols., 2011; Hofstaetter y cols., 2010; Mashiba y cols., 2000; O'Neal y cols., Tang y cols., 2009<sup>1</sup>). Sin embargo, no en todos los estudios preclínicos se han observado efectos adversos del ácido alendrónico en el hueso (Burr y cols.<sup>2</sup>).

#### *Definición de fractura atípica del fémur*

El grupo de trabajo de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) sobre las fracturas atípicas de la diáfisis femoral o subtrocantéreas ha definido una serie de características principales y secundarias de las fracturas femorales atípicas (Shane y cols., 2010<sup>3</sup>) y ha recomendado que las características principales tienen que darse para que un caso pueda considerarse una fractura femoral

<sup>1</sup>**Brennan O y cols.** 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 y cols.** 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 y cols.** 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 y cols.** One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. *Bone* 2010; 47: 241-247

**Tang SY y cols.** 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 y cols.** Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrocantéeric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009; 27: 1288-1292

<sup>3</sup> **Shane E y cols.** Atypical subtrocantéeric 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

atípica, mientras que las características secundarias se dan frecuentemente en los casos de fracturas femorales atípicas, pero no están presentes en todos los pacientes.

Tras considerar el pequeño número de informes espontáneos de fracturas femorales conminutas atípicas relacionadas con los bisfosfonatos, el informe de un caso publicado (Schneider, 2006<sup>4</sup>) y los datos preliminares presentados en la reunión de octubre de la ASBMR (Nitche y cols., 2010<sup>5</sup>), el CHMP acordó utilizar, para los fines de su evaluación, una definición modificada de caso que considera la «fractura no conminuta» como una característica secundaria, en lugar de como una característica principal, de las fracturas femorales atípicas.

#### *Mecanismo de las fracturas atípicas*

No se conoce el mecanismo(s) por el que se producen fracturas atípicas en pacientes que toman bisfosfonatos. No obstante, se han postulado una serie de mecanismos posibles de las fracturas atípicas relacionadas con el uso de bisfosfonatos. El principal mecanismo postulado es la supresión del recambio óseo que produce indirectamente el envejecimiento del hueso y el retraso o la prevención de la reparación de las fracturas por estrés que ocurren normalmente, si bien los datos científicos disponibles no son concluyentes.

#### *Estudios epidemiológicos*

Aunque algunos estudios epidemiológicos indican que las fracturas de la cabeza femoral y subtroncantéreas pueden ser fracturas osteoporóticas normales (Abrahamsen y cols., 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard y cols., 2010<sup>8</sup>), otros estudios sugieren que el uso prolongado de bisfosfonatos puede aumentar el riesgo de fracturas de la cabeza del fémur y subtrocantéreas (Park-Wyllie y cols., 2011<sup>9</sup>, Wang y Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Ahora bien, estos estudios no hacen referencia expresa a las fracturas atípicas de fémur, puesto que no contienen información sobre las imágenes radiográficas de fractura.

Los datos científicos procedentes de estudios que no facilitan información específica sobre las fracturas femorales atípicas identificadas en radiografías sugieren que esas fracturas pueden estar causalmente relacionadas con el uso de bisfosfonatos. En los estudios de casos y controles se ha encontrado una relación significativa entre los casos de fracturas atípicas de fémur y el uso de bisfosfonatos (Lenart y cols., 2009<sup>11</sup>, Isaacs y cols., 2010<sup>12</sup>). En otros estudios con pruebas radiográficas se ha observado también una mayor incidencia de fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con bisfosfonatos

---

<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> **Nitche J y cols.** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; disponible en <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Visitado por última vez el 5 de abril de 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 y cols.** 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 y cols.** 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 y cols.** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789

<sup>10</sup> **Wang Z y 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 y cols.** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1353-1362

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

en comparación con los pacientes no expuestos a ese tratamiento, que puede aumentar con la duración del tratamiento de bisfosfonatos (Dell y cols., 2010<sup>13</sup>, Schilcher y cols., 2009<sup>14</sup>).

#### *Informes posteriores a la comercialización*

El número de informes posteriores a la comercialización de posible fractura atípica del fémur presuntamente relacionada con el uso de bisfosfonatos ha aumentado desde la revisión realizada por el PhVWP en 2008. Aunque el mayor número de casos notificados de posible fractura femoral atípica se refiere al ácido alendrónico indicado para la osteoporosis, algunos informes posteriores a la comercialización se refieren a otros bisfosfonatos indicados también para la osteoporosis (ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y zoledronato), la enfermedad de Paget (zoledronato) y otros usos en oncología (ácido ibandrónico, ácido pamidrónico y zoledronato), lo que sugiere que esas fracturas pueden ser un efecto del grupo farmacológico de los bisfosfonatos. La ausencia de informes referidos a los restantes bisfosfonatos, el ácido clodrónico, el ácido neridrónico y el ácido tiludrónico podrían deberse a la menor exposición a estos medicamentos en comparación con otros bisfosfonatos, sin que pueda descartarse la existencia de una asociación.

En la actualidad, existen pocos datos publicados en la literatura científica e informes espontáneos que respalden una relación entre bisfosfonatos y fractura atípica en otros lugares distintos al fémur. La ausencia de datos puede deberse a que no se detecten ni notifiquen fracturas atípicas en otros sitios distintos al fémur con el uso de bisfosfonatos, aunque también es posible que las características únicas del fémur como hueso principal para soportar el peso del cuerpo determinen que las fracturas atípicas se produzcan únicamente en este sitio. Se está evaluando todavía el riesgo potencial de fracturas atípicas en otros sitios distintos al fémur.

#### *Factores de riesgo*

Se han propuesto una serie de posibles factores de riesgo para las fracturas femorales atípicas relacionadas con el uso de bisfosfonatos. Se cree que el uso prolongado de bisfosfonatos es el principal factor de riesgo para las fracturas atípicas de fémur. Ahora bien, no se conoce la duración óptima del uso de bisfosfonatos para la osteoporosis. En la actualidad no existen datos científicos sólidos que indiquen la conveniencia de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos. Los glucocorticoides y los inhibidores de la bomba de protones (PPI) se han identificado como posibles factores de riesgo importantes para las fracturas atípicas de fémur. También se han propuesto como posibles factores de riesgo el tratamiento concomitante con otros fármacos antirresortivos como el tratamiento hormonal sustitutivo. Además de la osteoporosis, las enfermedades concomitantes de mayor prevalencia en pacientes con fracturas atípicas de fémur resultaron ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma, la artritis reumatoide y la diabetes.

#### *Conclusión general*

Tras analizar todos los datos científicos disponibles, el CHMP concluyó que el uso de bisfosfonatos puede asociarse al riesgo de fracturas femorales atípicas y, por consiguiente, recomendó la inclusión de la siguiente información en la ficha técnica de todos los bisfosfonatos:

- Adición de una advertencia en la sección 4.4 del RCP (Advertencias y precauciones especiales de empleo) para reflejar dicho riesgo, las principales características de estas fracturas y la posible necesidad de interrumpir el tratamiento en caso de que se sospeche una fractura.

---

<sup>13</sup> **Dell R y cols.** 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; disponible en <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Visitado por última vez el 15 de febrero de 2011.

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