

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi presentati dall'EMA**

## Conclusioni scientifiche

### Riepilogo generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti bisfosfonati (vedere allegato I)

I bisfosfonati sono medicinali usati per trattare e prevenire disturbi ossei come l'ipercalcemia, per prevenire problemi ossei in pazienti affetti da cancro, nonché per curare l'osteoporosi e la malattia di Paget.

Dopo un esame condotto dal gruppo di lavoro farmacovigilanza nel 2008, si è giunti alla conclusione di aggiungere un'avvertenza sulle fratture atipiche da stress della diafisi prossimale del femore alle informazioni del prodotto per i medicinali contenenti acido alendronico in tutta Europa. Nell'aprile del 2010 il gruppo di lavoro farmacovigilanza ha preso nuovamente in considerazione tale questione, dal momento che erano stati segnalati alcuni casi relativi ad altri bisfosfonati, a sostegno della tesi secondo cui le fratture atipiche da stress costituiscono un effetto di classe dei bisfosfonati.

In seguito alle discussioni del gruppo di lavoro farmacovigilanza e ai dati emergenti dalla letteratura pubblicata e dalle segnalazioni post-immissione in commercio, secondo cui le fratture atipiche da stress possono essere un effetto di classe dei bisfosfonati, nel settembre del 2010 il Regno Unito ha chiesto al CHMP di esprimere il proprio parere ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CEE e successive modifiche sull'esigenza di mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti bisfosfonati.

Il CHMP ha esaminato i dati disponibili derivanti da studi non clinici e istologici, sperimentazioni cliniche pertinenti, studi epidemiologici, segnalazioni post-immissione in commercio e letteratura pubblicata.

#### *Dati non clinici*

Benché gli studi preclinici abbiano fornito scarse informazioni sul rischio di fratture atipiche con i bisfosfonati, alcuni hanno dimostrato che la soppressione del turnover osseo indotta dai bisfosfonati potrebbe aumentare l'accumulo di microdanni, nonché quello di prodotti finali della glicazione avanzata con conseguenti cambiamenti nelle proprietà biomeccaniche delle ossa (Brennan *et al.*, 2011, Hofstaetter *et al.*, 2010, Mashiba *et al.*, 2000, O'Neal *et al.*, Tang *et al.*, 2009<sup>1</sup>). Ciononostante, non tutti gli studi preclinici hanno rilevato effetti avversi dell'acido alendronico sulle ossa (Burr *et al.*<sup>2</sup>).

#### *Definizione di frattura atipica del femore*

La task force dell'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) sulle fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore ha definito le caratteristiche principali e secondarie della frattura atipica del femore (Shane *et al.*, 2010<sup>3</sup>). Ha raccomandato che, affinché una frattura atipica del femore possa essere considerata tale, tutte le caratteristiche principali devono essere presenti; le caratteristiche secondarie, invece, pur essendo state comunemente descritte in casi di fratture atipiche del femore, non sono presenti in tutti i pazienti.

<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

Sulla base dell'esiguo numero di segnalazioni spontanee relative alle fratture comminute atipiche del femore associate a bisfosfonati, di un caso clinico pubblicato (Schneider, 2006<sup>4</sup>) e di dati preliminari presentati in occasione della riunione di ottobre dell'ASBMR (Nitche *et al.*, 2010<sup>5</sup>), ai fini della sua valutazione il CHMP ha concordato una nuova definizione dei casi che annovera l'aspetto "non comminuto" fra le caratteristiche secondarie e non principali di una frattura atipica del femore.

#### *Meccanismo delle fratture atipiche*

Non si è a conoscenza del meccanismo/dei meccanismi di sviluppo delle fratture atipiche in pazienti che assumono bisfosfonati. Tuttavia, sono stati ipotizzati vari meccanismi possibili di fratture atipiche associate all'uso di bisfosfonati. Il principale meccanismo ipotizzato è costituito dalla soppressione del turnover osseo che, indirettamente, comporta l'invecchiamento delle ossa e ritarda o impedisce la guarigione di fratture spontanee da stress, benché i risultati ottenuti non siano definitivi.

#### *Studi epidemiologici*

Secondo alcuni studi epidemiologici le fratture sottotrocanteriche e diafisarie del femore possono essere costituite da normali fratture osteoporotiche (Abrahamsen *et al.*, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard *et al.*, 2010<sup>8</sup>), mentre secondo altri l'uso di bisfosfonati a lungo termine può aumentare il rischio del loro verificarsi (Park-Wyllie *et al.*, 2011<sup>9</sup>, Wang e Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Tuttavia, questi studi non si riferiscono specificamente alle fratture atipiche del femore, essendo privi di informazioni sul loro pattern radiografico.

I risultati degli studi che forniscono informazioni specifiche sulle fratture atipiche del femore rilevate dalle radiografie indicano la possibile esistenza di un nesso causale tra queste fratture e l'uso di bisfosfonati. Alcuni studi caso-controllo hanno segnalato un'associazione significativa tra i pattern di fratture atipiche del femore e l'uso di bisfosfonati (Lenart *et al.*, 2009<sup>11</sup>, Isaacs *et al.*, 2010<sup>12</sup>). Altri studi con conferme radiografiche hanno indicato anche una maggiore incidenza di fratture atipiche del femore in pazienti trattati con bisfosfonati rispetto a pazienti non esposti. Questa incidenza potrebbe aumentare con la durata del trattamento basato sui bisfosfonati (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> **Nitche J et al.** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; disponibile su <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Data di accesso: 5 aprile 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 e 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; disponibile su <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Data di accesso: 15 febbraio 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

### *Segnalazioni post-immissione in commercio*

Dopo l'esame condotto dal gruppo di lavoro farmacovigilanza nel 2008, il numero di segnalazioni post-immissione in commercio relative a possibili fratture atipiche del femore associate a bisfosfonati è aumentato. Benché il maggior numero di eventuali fratture atipiche del femore continui ad essere riportato in associazione all'acido alendronico in caso di osteoporosi, segnalazioni post-immissione in commercio sono state presentate anche per altri bisfosfonati impiegati per la cura dell'osteoporosi (acido etidronico, acido ibandronico, acido risedronico e zoledronato), nonché per la malattia di Paget (zoledronato) e per indicazioni oncologiche (acido ibandronico, acido pamidronico e zoledronato), suggerendo la possibilità che tali fratture siano un effetto di classe dei bisfosfonati. La mancanza di segnalazioni sui restanti bisfosfonati, costituiti da acido clodronico, acido neridronico e acido tiludronico, può essere attribuita al minore utilizzo di questi medicinali rispetto ad altri bisfosfonati. Inoltre, non è possibile escludere l'assenza di un nesso.

Attualmente, vi sono pochi dati emersi dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee a conferma dell'ipotesi di un nesso tra i bisfosfonati e le fratture atipiche in zone corporee diverse da quella del femore. L'assenza di prove può essere attribuita al mancato riconoscimento e alla mancata segnalazione di fratture atipiche causate dall'uso di bisfosfonati in zone corporee diverse da quella del femore. È anche possibile che le fratture atipiche si verifichino solo in questa zona a causa delle peculiarità del femore quale osso principale preposto al sostegno del peso corporeo. Il potenziale rischio di fratture atipiche in zone corporee diverse da quella del femore sarà tenuto sotto controllo.

### *Fattori di rischio*

È stato segnalato un certo numero di possibili fattori di rischio di fratture atipiche del femore legate all'uso di bisfosfonati. Si ritiene che l'uso di bisfosfonati a lungo termine rappresenti il principale fattore di rischio delle fratture atipiche del femore. Tuttavia, la durata ottimale dell'uso di bisfosfonati per l'osteoporosi non è nota. Al momento mancano prove sufficienti che dimostrino l'utilità dell'interruzione del trattamento con bisfosfonati. I glucocorticoidi e l'inibitore della pompa protonica (PPI) sono stati identificati quali possibili e importanti fattori di rischio di fratture atipiche del femore. Anche trattamenti concomitanti con altri medicinali antiriassorbitivi, come la terapia ormonale sostitutiva e la terapia con raloxifene, sono stati indicati come possibili fattori di rischio. Oltre all'osteoporosi, le principali condizioni di comorbilità individuate in pazienti con fratture atipiche del femore sono state malattia polmonare cronica ostruttiva o asma, artrite reumatoide e diabete.

### *Conclusioni generali*

Tenuto conto di tutte le prove disponibili, il CHMP ha concluso che l'uso di bisfosfonati può essere associato al rischio di fratture atipiche del femore, raccomandando pertanto l'inserimento delle seguenti informazioni nelle informazioni del prodotto di tutti i bisfosfonati:

- aggiunta di un'avvertenza nella sezione 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) relativa a tale rischio, alle principali caratteristiche di queste fratture e all'eventuale necessità di interruzione del trattamento qualora sussista il sospetto di una frattura;
- aggiunta della frattura atipica del femore alla sezione 4.8 (Effetti indesiderati) del riassunto delle caratteristiche del prodotto, seguita da una dichiarazione attestante che questo effetto avverso costituisce una caratteristica di classe di tutti i bisfosfonati.

Inoltre, data l'assenza di prove relative alla durata ottimale del trattamento dell'osteoporosi con bisfosfonati e considerando che la durata del trattamento costituisce un fattore di rischio delle fratture atipiche del femore, il CHMP ha anche raccomandato l'inserimento di alcune informazioni nella sezione

4.2 delle informazioni del prodotto per i bisfosfonati autorizzati per la cura dell'osteoporosi. Tali informazioni riguardano la necessità di valutare periodicamente l'esigenza di proseguire il trattamento con i bisfosfonati, in particolare dopo cinque anni di cura, nei singoli pazienti.

Il CHMP ha concluso che i risultati di questo esame non modificano il rapporto rischi/benefici complessivo dei singoli bisfosfonati nelle loro indicazioni autorizzate.

#### **Motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi**

Considerando che:

- il comitato ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti bisfosfonati;
- il comitato ha preso in considerazione tutti i dati forniti disponibili (emersi da studi preclinici, clinici, epidemiologici, segnalazioni post-immissione in commercio, letteratura pubblicata) relativi al rischio di fratture atipiche del femore legate all'uso di bisfosfonati;
- sulla base delle prove disponibili, principalmente derivanti dagli studi epidemiologici e dalle segnalazioni post-immissione in commercio, il comitato ha concluso che l'uso di bisfosfonati può essere associato al rischio di fratture atipiche del femore e che il principale fattore di rischio associato a tali fratture sembra essere dato dal trattamento a lungo termine con bisfosfonati;
- il comitato ha concluso che le informazioni del prodotto di tutti i bisfosfonati devono contenere un'avvertenza nella sezione 4.4 concernente il rischio di fratture atipiche del femore e che tale reazione avversa va elencata altresì nella sezione 4.8 dell'RCP. Il comitato ha concluso inoltre che nella sezione 4.2 delle informazioni del prodotto per i bisfosfonati autorizzati per la cura dell'osteoporosi devono essere aggiunte informazioni sulla necessità di valutare periodicamente l'esigenza di proseguire il trattamento con i bisfosfonati, in particolare dopo cinque anni di cura, a seconda dei singoli pazienti.

Alla luce di quanto precede, il CHMP ha raccomandato la modifica delle condizioni previste dalle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti bisfosfonati (vedere allegato I) per cui le sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi sono definite nell'allegato III e alle condizioni stabilite nell'allegato IV del presente parere.