

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għall-emenda tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljetti ta' tagħrif ippreżentati mill-EMA

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti mediċinali li fihom il-Bisfosfonat (ara Anness I)

Il-bisfosfonati huma prodotti mediċinali li jintużaw fil-kura u fil-prevenzjoni tal-mard tal-għadam inkluż l-iperkalkemija u l-prevenzjoni ta' problemi fl-għadam fil-pazjenti bil-kanċer, fil-kura tal-osteoporozzi u fil-marda ta' Paget.

Wara reviżjoni tal-Grupp ta' Ħidma ta' Farmakovigilanza (PhVWP) fl-2008, gie konkluz li fl-Ewropa kollha sejra tiżied twissija dwar il-fratturi atipici minħabba stress tax-xaft femorali prossimali mat-tagħrif dwar il-prodott għall-prodotti mediċinali li fihom l-aċidu alendroniku. Din il-kwistjoni reġgħet giet ikkunsidrata mill-PhVWP f'April 2010, minħabba li kienu ġew irrapporati każijiet b'rabta ma' bisfosfonati oħra, u dan jappoġġja l-fehma li l-fratturi atipici minħabba stress huma effett ta' klassi tal-bisfosfonati.

Wara d-diskussjonijiet tal-PhVWP u d-dejta emergenti mid-dokumentazzjoni ppubblikata u mir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq li jissuġġerixxu li fratturi atipici minħabba stress jistgħu jkunu effett ta' klassi ta' bisfosfonati, f'Settembru 2010, ir-Renju Unit talab lis-CHMP jagħti opinjoni skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83 KEE, kif emendata dwar jekk l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-bisfosfonati għandhomx jinżammu, għandhomx jiġu varjati, sospizi jew irtirati.

Is-CHMP irreveda d-dejta disponibbli minn studji mhux kliniċi u istoloġiċi, minn provi kliniċi rilevanti, studji epidemjoloġiċi, rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq u mid-dokumentazzjoni ppubblikata.

Dejta mhux klinika

Għalkemm studji pre-kliniċi pprovdew informazzjoni limitata dwar ir-riskju ta' fratturi atipici bil-bisfosfonati, xi wħud minnhom urew li s-soppressjoni tal-fatturat tal-għadam minħabba l-bisfosfonati jista' jżid l-akkumulazzjoni ta' mikro-ħsara u l-akkumulazzjoni ta' prodotti finali b'glycation avvanzata li jwassal għal tibdil fil-karatteristiċi bijokemikali tal-għadam (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Madankollu mhux l-istudji pre-kliniċi kollha sabu effetti avversi tal-aċidu alendroniku fuq l-għadam (Burr et al²).

Definizzjoni ta' frattura atipika tal-femur

Il-grupp ta' ħidma tas-Socjetà Amerikana għar-Riċerka dwar l-Għadam u l-Minerali (ASBMR) dwar il-fratturi atipici subtrokanteriċi u dijafisejali tal-femur iddefinixxa l-karatteristiċi maġġuri u minuri ta' frattura atipika femorali (Shane et al, 2010³) u rrakkomanda li biex każ jiġi kkunsidrat bħala frattura atipika femorali, il-karatteristiċi maġġuri kollha jridu jkunu preżenti, filwaqt li l-karatteristiċi minuri ġew normalment deskritti f'każijiet ta' fratturi femorali atipici, iżda mhumiex preżenti fil-pazjenti kollha.

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

Fuq bażi tan-numru żgħir ta' rapporti spontanji ta' fratturi mfarrka b'biċċiet żgħar atipici femorali b'rabta mal-bisfosfonati, rapport ta' każ wieħed ippublikat (Schneider, 2006⁴), kif ukoll minn dejta preliminari ppreżentata waqt il-laqqgħa ta' Ottubru tal-ASBMR (Nitche et al, 2010⁵), għall-finijiet tal-valutazzjoni tiegħu, is-CHMP qabel fuq definizzjoni immodifikata tal-każ li telenka 'mhux imfarrka f'biċċiet żgħar' bħala karatteristika minuri pjuttost milli karatteristika maġġuri ta' frattura atipika femorali.

Mekkaniżmi ta' fratturi atipici

Il-mekkaniżmu(i) għall-iżvilupp ta' fratturi atipici fil-pazjenti li qegħdin jiehdu l-bisfosfonati mhuwiex magħruf. Madankollu ġew ippostulati numru ta' mekkaniżmi possibbli ta' fratturi atipici b'rabta mal-użu tal-bisfosfonat. Il-mekkaniżmu ewlieni ppostulat huwa s-soppressjoni tal-fatturat tal-għadam li indirettament iwassal għat-tixjiħ tal-għadam u għad-dewmien jew il-prevenzjoni tat-tiswija ta' fratturi minħabba stress li jseħħu b'mod naturali għalkemm l-evidenza mhijiex konklussiva.

Studji epidemjoloġiċi

Filwaqt li xi studji epidemjoloġiċi jissuġġerixxu li fratturi subtrochanterici u tax-xaft femorali jistgħu jkunu fratturi osteoporotiċi normali (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), studji oħra jissuġġerixxu li l-użu fit-tul ta' bisfosfonat jista' jżid ir-riskju ta' fratturi subtrochanterici u tax-xaft femorali (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Madankollu dawn l-istudji ma jirrelatawx b'mod speċifiku ma' frattura atipika tal-femur għaliex ma fihomx informazzjoni dwar il-mudell radjografiku tal-frattura.

L-evidenza mill-istudji li jipprovdu informazzjoni speċifika dwar fratturi femorali atipici identifikati mir-radjografi tissuggerixxi li dawn il-fratturi jistgħu jkunu relatati b'mod każwali mal-użu ta' bisfosfonat. Studji ta' kontroll tal-każ irrapportaw rabta sinifikanti bejn il-mudelli ta' fratturi femorali atipici u l-użu ta' bisfosfonat (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Studji oħra li għandhom evidenza radjografika rrapportaw ukoll zieda fl-inciżenza ta' fratturi femorali atipici f'pazjenti li rċevew kura bil-bisfosfonati meta mqabbla ma' dawk il-pazjenti li ma kinux esposti, li dan jista' jiżjed mat-tul tal-kura bil-bisfosfonat (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq

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 **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; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accessat fil-5 ta' 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

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; Disponibbli fuq <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accessat fil-15 ta' Frar 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

In-numru ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar fratturi femorali atipici possibbli li huma suspettati li huma marbuta mal-bisfosfonati żdiedu sa mir-reviżjoni tal-PhVWP tal-2008. Minkejja li l-oġġla numru ta' fratturi femorali atipici possibbli jkomplu jiġu rrapportati b'rabta mal-aċidu alendroniku għall-osteoporozī, ir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrapportati wkoll għal bisfosfonati oħra għall-osteoporozī (aċidu etidroniku, aċidu ibandroniku, aċidu risedronic u zoledronate), u wkoll għall-marda ta' Paget (zoledronate) u indikazzjonijiet onkoloġiċi (aċidu etidroniku, aċidu pamidronic u zoledronate), li jissuġġerixxu li dawn il-fratturi jistgħu jkunu effett ta' klassi tal-bisfosfonati. In-nuqqas ta' rapporti bil-bisfosfonati li fadal, aċidu klodroniku, aċidu neridroniku u aċidu tiludroniku jistgħu jkunu relatati mal-espożizzjoni aktar baxxa ta' dawn il-prodotti mediċinali meta mqabbla mal-bisfosfonati l-oħra u nuqqas ta' assoċjazzjoni ma jistax jiġi eskluż.

Fil-preżent, ftit hemm evidenza minn dokumentazzjoni u minn rapporti spontanji li tappoġġa rabta bejn il-bisfosfonati u l-fratturi atipici f'siti oħra għajr il-femur. In-nuqqas ta' evidenza jista' jkun minħabba nuqqas ta' għarfien u ta' rappurtagġ ta' fratturi atipici f'siti oħra għajr il-femur bl-użu ta' bisfosfonat jew huwa possibbli li l-karatteristiċi uniċi tal-femur bħala l-għadma maġġuri fil-ġisem li ġgorr il-piż ifisser li fratturi atipici jistgħu jseħħu biss f'dan is-sit. Ir-riskju potenzjali ta' fratturi atipici f'siti oħra għajr il-femur sejjer jinżamm taħt osservazzjoni.

Fatturi ta' riskju

Ġew proposti għadd ta' riskji possibbli għall-fratturi femorali atipici b'rabta mal-użu ta' bisfosfonat. Huwa maħsub li l-użu tal-bisfosfonati fuq żmien twil huwa l-fattur ewlieni ta' riskju għall-fratturi femorali atipici. Madankollu, mhux magħruf liema huwa l-aqwa tul ta' żmien ta' użu tal-bisfosfonati għall-osteoporozī. Bħalissa ma hemm l-ebda evidenza robusta dwar il-valur tal-interruzzjoni tal-kura bil-bisfosfonati. Il-glukokortikoidi u l-inibituri tal-pompi tal-proton (PPI) ġew identifikati bħala fatturi ta' riskju importanti possibbli għall-fratturi femorali atipici. Kura konkormittanti b'mediċini kontra l-assorbiment mill-ġdid bħal terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni u raloxifene ġiet proposta wkoll bħala fattur ta' riskju possibbli. Minbarra l-osteoporozī, l-aktar kundizzjonijiet ko-morbidi prevalenti fil-pazjenti bi fratturi femorali atipici nstabu li kienu l-mard pulmonari kroniku ostruttiv jew l-ażżma, l-artrite reumatika u d-dijabete.

Konkluzjoni ġenerali

Filwaqt li qies l-evidenza kollha disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li l-użu tal-bisfosfonati jista' jkun marbut mar-riskju ta' fratturi femorali atipici u għalhekk irrakkomanda li din l-informazzjoni tiġi inkluża fit-Tagħrif dwar il-Prodott tal-bisfosfonati kollha:

- Żieda ta' twissija f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC (Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu) biex tirrifletti dan ir-riskju, il-karatteristiċi ewlenin ta' dawn il-fratturi u l-ħtieġa potenzjali għal twaqqif tal-kura fil-każ li tiġi ssuspettata frattura.
- Żieda ta' frattura femorali atipika ma' sezzjoni 4.8 (Effetti mhux mixtieqa) tal-SmPC li tiġi akkumpanjata bi stqarrija li dan l-effett avvers huwa attribut ta' klassi tal-bisfosfonati kollha.

Barra minn hekk, minħabba n-nuqqas ta' evidenza fir-rigward tal-aqwa tul ta' żmien ta' kura bil-bisfosfonat għall-osteoporozī, u meta wieħed jikkunsidra li t-tul tal-kura huwa fattur ta' riskju għall-fratturi femorali atipici, is-CHMP irrakkomanda wkoll li l-informazzjoni għandha tiżdied ma' sezzjoni 4.2 tal-informazzjoni dwar il-prodott għall-bisfosfonati awtorizzati għall-osteoporozī, dwar il-ħtieġa li perjodikament tiġi evalwata l-ħtieġa għat-tkomplija tal-kura bil-bisfosfonati, b'mod partikolari wara 5 snin ta' kura, fuq bażi ta' kull pazjent individwali.

Is-CHMP ikkonkluda li s-sejbiet ta' din ir-reviżjoni ma jibdlux il-bilanċ ġenerali tar-riskji u tal-benefiċċji tal-bisfosfonati individwali u l-indikazzjonijiet awtorizzati tagħhom.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljetti ta' tagħrif

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment li sar skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata għall-medicini li fihom il-bisfosfonati;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli sottomessa (pre-klinika, klinika, studji epidemjoloġiċi, rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, dokumentazzjoni ppubblikata) fir-rigward tar-riskji ta' fratturi femorali atipici bil-bisfosfonati.
- Fuq bażi tal-evidenza disponibbli, primarjament minn studji epidemjoloġiċi u minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-Kumitat ikkonkluda li l-użu tal-bisfosfonati jista' jiġi assoċjat mar-riskju ta' fratturi femorali atipici. Is-CHMP ikkonkluda wkoll li l-fattur ewlieni ta' riskju assoċjat ma' dawn il-fratturi jidher li huwa l-kura fuq perjodu twil bil-bisfosfonati.
- Il-Kumitat ikkonkluda li t-Tagħrif dwar il-Prodott tal-bisfosfonati kollha għandu jinkludi twissija f'sezzjoni 4.4 dwar ir-riskju ta' fratturi tal-femur atipici u li din ir-reazzjoni avversa għandha titniżżel f'sezzjoni 4.8 tal-SPCs. Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li l-informazzjoni għandha tiġi miżjuda ma' sezzjoni 4.2. tat-tagħrif dwar il-prodott għall-bisfosfonati awtorizzati għall-osteoporozzi, dwar il-ħtieġa li perjodikament tiġi evalwata l-ħtieġa għat-tkomplija tal-kura bil-bisfosfonati, b'mod partikolari wara 5 snin ta' kura, fuq bażi ta' kull pazjent individwali.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-Bisfosfonati (ara Anness I), li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljetti ta' Tagħrif huma stabbiliti f'Anness III u huma soġġetti għall-kundizzjonijiet stabbiliti f'Anness IV ta' din l-Opinjoni.