

## **Anexa II**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatelor  
caracteristicilor produsului și prospectelor prezentate de EMA**

## Concluzii științifice

### Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele medicamentoase care conțin bifosfonați (vezi Anexa I)

Bifosfonații sunt produse medicamentoase care sunt utilizate pentru tratamentul și prevenirea tulburărilor osoase, inclusiv a hipercalemiei, și pentru prevenirea problemelor osoase la pacienții cu cancer, tratamentul osteoporozei și al bolii Paget.

În urma unei evaluări realizate de Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) în 2008, s-a concluzionat că ar trebui adăugată o atenționare privind fracturile atipice de stres ale corpului femural proximal la informațiile despre produs pentru produsele medicamentoase care conțin acid alendronic în întreaga Europă. Această problemă a fost din nou analizată de PhVWP în aprilie 2010, întrucât fuseseră raportate cazuri în asociere cu alți bifosfonați, ceea ce confirmă punctul de vedere potrivit căruia fracturile atipice de stres sunt un efect de clasă al bifosfonaților.

În urma discuțiilor din cadrul PhVWP și a datelor rezultate din literatura de specialitate publicată și rapoartele ulterioare introducerii pe piață care sugerează că fracturile atipice de stres pot fi un efect de clasă al bifosfonaților, Regatul Unit a solicitat CHMP, în septembrie 2010, să emită un aviz în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83 CEE, astfel cum a fost modificată, indicând dacă autorizațiile de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin bifosfonați ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

CHMP a evaluat datele disponibile din studii non-clinice și histologice, studii clinice relevante, studii epidemiologice, rapoarte ulterioare introducerii pe piață și literatura de specialitate publicată.

#### *Date non-clinice*

Deși studiile pre-clinice au furnizat informații limitate privind riscul de fracturi atipice în asociere cu bifosfonați, unele dintre acestea au demonstrat că supresia turnover-ului osos de către bifosfonați poate crește acumularea de microleziuni și acumularea de produși finali de glicare avansată, determinând modificări ale proprietăților biomecanice ale osului (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009<sup>1</sup>). Cu toate acestea, nu toate studiile pre-clinice au constatat efecte adverse ale acidului alendronic asupra osului (Burr et al<sup>2</sup>).

#### *Definiția fracturii atipice de femur*

Grupul operativ al Societății americane pentru cercetare osoasă și minerală (ASBMR) privind fracturile subtrohanterice și diafizare atipice de femur a definit caracteristicile majore și minore ale fracturii femurale atipice (Shane et al, 2010<sup>3</sup>) și recomandă că, pentru ca un caz să fie considerat fractură femurală atipică, trebuie să fie prezente toate caracteristicile majore, în timp ce caracteristicile minore au fost descrise, de obicei, în cazuri de fracturi femurale atipice, dar nu sunt prezente la toți pacienții.

---

<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

Pe baza numărului scăzut de rapoarte spontane de fractură femurală atipică cominutivă în asociere cu bifosfonați, a unui raport de caz publicat (Schneider, 2006<sup>4</sup>), precum și a datelor preliminare prezentate la reuniunea din octombrie a ASBMR (Nitché et al, 2010<sup>5</sup>), CHMP a fost de acord, în scopul evaluării sale, cu o definiție modificată a cazurilor, care menționează „necominutivă” drept caracteristică minoră și nu drept caracteristică majoră a fracturii atipice de femur.

#### *Mecanismul fracturilor atipice*

Mecanismul sau mecanismele de dezvoltare a fracturilor atipice la pacienții care iau bifosfonați nu sunt cunoscute. Cu toate acestea, au fost postulate mai multe mecanisme posibile ale fracturii atipice în asociere cu utilizarea de bifosfonați. Principalul mecanism postulat îl reprezintă supresia turnover-ului osos care conduce indirect la îmbătrânirea osului și la întârzierea sau prevenirea reparării fracturilor de stres apărute în mod natural, cu toate că dovezile nu sunt concludente.

#### *Studii epidemiologice*

Deși unele studii epidemiologice sugerează că fracturile subtrohanterice și de corp femural pot fi fracturi osteoporotice normale (Abrahamsen et al, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard et al, 2010<sup>8</sup>), alte studii sugerează că utilizarea de bifosfonați pe termen lung poate crește riscul de fracturi subtrohanterice și de corp femural (Park-Wyllie et al, 2011<sup>9</sup>, Wang și Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Totuși, aceste studii nu se referă în mod expres la fractura atipică de femur, întrucât nu conțin informații despre modelul de fractură radiografic.

Dovezi din studii care furnizează informații specifice despre fracturile femurale atipice identificate din radiografia sugerează că aceste fracturi pot avea o relație de cauzalitate cu utilizarea bifosfonaților. Studiile de tip caz-control au raportat o asociere semnificativă între modelul de fractură femurală atipică și utilizarea bifosfonaților (Lenart et al, 2009<sup>11</sup>, Isaacs et al, 2010<sup>12</sup>). Alte studii cu dovezi radiografice au raportat, de asemenea, o incidență mărită a fracturilor femurale atipice la pacienții tratați cu bifosfonați în comparație cu pacienții neexpuși, incidență care poate crește odată cu durata tratamentului cu bifosfonați (Dell et al, 2010<sup>13</sup>, Schilcher et al, 2009<sup>14</sup>).

#### *Rapoarte ulterioare introducerii pe piață*

---

<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> **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; Disponibil la <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accesat la 5 aprilie 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 și 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; Disponibil la <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accesat la 15 februarie 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

Numărul rapoartelor ulterioare introducerii pe piață privind posibile fracturi femurale atipice suspectate a fi asociate cu bifosfonații a crescut de la evaluarea PhVWP din 2008. Deși cel mai ridicat număr de posibile fracturi femurale atipice continuă să se raporteze în asociere cu acidul alendronic pentru tratamentul osteoporozei, au fost, de asemenea, semnlate rapoarte ulterioare introducerii pe piață pentru alți bifosfonați utilizați în osteoporoză (acidul etidronic, acidul ibandronic, acidul risedronic și zoledronat), precum și în boala Paget (zoledronat) și în indicații oncologice (acidul ibandronic, acidul pamidronic și zoledronat), ceea ce sugerează că aceste fracturi pot constitui un efect de clasă al bifosfonaților. Lipsa rapoartelor asociate cu restul bifosfonaților, acidul clodronic, acidul neridronic și acidul tiludronic, poate avea legătură cu expunerea mai scăzută la aceste produse medicamentoase comparativ cu alți bifosfonați și nu poate fi exclusă lipsa unei asocieri.

În prezent, există puține dovezi din literatura de specialitate și rapoarte spontane care să confirme o asociere între bifosfonați și fractura atipică în alte locuri în afară de femur. Lipsa dovezilor se poate datora absenței recunoașterii și raportării fracturilor atipice în alte locuri în afară de femur care să fie asociate cu utilizarea bifosfonaților sau este posibil ca fracturile atipice să se producă doar în acest loc datorită caracteristicilor unice ale femurului ca principal os din corp cu rol de susținere a greutateii. Potențialul risc al fracturilor atipice în alte locuri în afară de femur va continua să facă obiectul examinării.

#### *Factori de risc*

Au fost propuși mai mulți factori de risc posibili pentru fracturile femurale atipice în asociere cu utilizarea de bifosfonați. Utilizarea de bifosfonați pe termen lung este considerată drept principalul factor de risc pentru fracturile femurale atipice. Cu toate acestea, durata optimă de utilizare a bifosfonaților indicați în osteoporoză nu este cunoscută. În prezent, nu există dovezi viabile privind valoarea întreruperii tratamentului cu bifosfonați. Glucocorticoizii și inhibitorii pompei de protoni (IPP) au fost identificați drept posibili factori de risc importanți pentru fractura femurală atipică. Tratamentul concomitent cu alte medicamente anti-resorbante, precum terapia de substituție hormonală și raloxifenul, a fost, de asemenea, propus ca posibil factor de risc. În afară de osteoporoză, cele mai răspândite afecțiuni comorbide la pacienții cu fractură femurală atipică au fost considerate boala pulmonară obstructivă cronică sau astmul, artrita reumatoidă și diabetul.

#### *Concluzie generală*

Luând în considerare toate dovezile disponibile, CHMP a concluzionat că utilizarea bifosfonaților poate fi asociată cu riscul de fracturi femurale atipice și, prin urmare, a recomandat includerea următoarelor informații în cadrul informațiilor despre produs ale tuturor bifosfonaților:

- Adăugarea unei atenționări la secțiunea 4.4 din RCP (Atenționări și precauții speciale pentru utilizare) pentru a reflecta acest risc, principalele caracteristici ale acestor fracturi și potențiala necesitate de întrerupere a tratamentului în cazul suspectării unei fracturi.
- Adăugarea fracturii femurale atipice la secțiunea 4.8 (Reacții adverse) din RCP, însoțită de o afirmație privind faptul că această reacție adversă reprezintă un atribut de clasă al tuturor bifosfonaților.

În plus, având în vedere lipsa de dovezi privind durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză și ținând seama de faptul că durata tratamentului este un factor de risc pentru fracturile femurale atipice, CHMP a recomandat, de asemenea, adăugarea de informații la secțiunea 4.2. din informațiile despre produs pentru bifosfonații autorizați în osteoporoză, cu privire la necesitatea evaluării periodice a nevoii de a continua tratamentul cu bifosfonați, în special după 5 ani de tratament, pentru fiecare pacient în parte.

CHMP a concluzionat că rezultatele acestei evaluări nu modifică raportul general risc/beneficiu al bifosfonaților individuali în indicațiile autorizate ale acestora.

### **Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului și prospectelor**

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin bifosfonați;
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate (studii pre-clinice, clinice, epidemiologice, rapoarte ulterioare introducerii pe piață, literatura de specialitate publicată) în legătură cu riscul de fracturi femurale atipice cu bifosfonați.
- Pe baza dovezilor disponibile, în principal din studii epidemiologice și rapoarte ulterioare introducerii pe piață, comitetul a concluzionat că utilizarea bifosfonaților poate fi asociată cu riscul de fracturi femurale atipice. De asemenea, CHMP a concluzionat că principalul factor de risc asociat acestor fracturi pare să fie tratamentul pe termen lung cu bifosfonați.
- Comitetul a concluzionat că informațiile despre produs ale tuturor bifosfonaților trebuie să includă o atenționare la secțiunea 4.4 cu privire la riscul de fracturi atipice de femur și această reacție adversă ar trebui, de asemenea, menționată la secțiunea 4.8 din RCP-uri. De asemenea, comitetul a concluzionat că ar trebui adăugate informații la secțiunea 4.2. din informațiile despre produs pentru bifosfonații autorizați în osteoporoză, cu privire la necesitatea evaluării periodice a nevoii de a continua tratamentul cu bifosfonați, în special după 5 ani de tratament, pentru fiecare pacient în parte.

Având în vedere cele de mai sus, CHMP a recomandat modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin bifosfonați (vezi Anexa I), pentru care secțiunile relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și prospectelor sunt prezentate în Anexa III, și sub rezerva condițiilor prevăzute la Anexa IV la prezentul aviz.