



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 luglio 2011
EMA/288359/2011Rev.1
EMA/H/A-31/1279

Domande e risposte sulla revisione di bifosfonati e fratture da stress atipiche

Esito di nove procedure condotte ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e di una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche¹

L'Agenzia europea dei medicinali ha terminato la revisione dei medicinali contenenti bifosfonati richiesta dal Regno Unito e dalla Commissione europea, a seguito di segnalazioni di un accresciuto rischio di fratture femorali atipiche da stress associate all'uso di questi medicinali. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici dei bifosfonati continuano a essere superiori ai rischi, ma che è necessario inserire nelle informazioni prescrittive di tutti i medicinali contenenti bifosfonati autorizzati nell'Unione europea (UE) un'avvertenza riguardante il rischio di fratture femorali atipiche.

Che cosa sono i bifosfonati?

I bifosfonati sono medicinali usati nel trattamento e nella prevenzione dei disturbi a carico dell'apparato scheletrico. Sono autorizzati nell'UE fin dall'inizio degli anni 1990 per il trattamento dell'ipercalcemia (elevati livelli di calcio nel sangue) e per la prevenzione di problemi ossei in pazienti affetti da tumore. Dopo la metà degli anni 1990 sono stati autorizzati anche per il trattamento dell'osteoporosi (una malattia che indebolisce le ossa) e del morbo di Paget (una malattia in cui si ha formazione di nuovo tessuto osseo con conseguente deformità ossea). Essi agiscono inibendo l'azione degli osteoclasti, le cellule dell'organismo coinvolte nel riassorbimento del tessuto osseo.

I bifosfonati sono l'acido alendronico, l'acido clodronico, l'acido etidronico, l'acido ibandronico, l'acido neridronico, l'acido pamidronico, l'acido risedronico, l'acido tiludronico e l'acido zoledronico. Sono

¹ Numeri delle procedure: EMA/H/C/000595/A-20/0026, EMA/H/C/000336/A-20/0036, EMA/H/C/000101/A-20/0051, EMA/H/C/000502/A-20/0025, EMA/H/C/000501/A-20/0024, EMA/H/C/000759/A-20/0012, EMA/H/C/000619/A-20/0015, EMA/H/C/001180/A-20/0005, EMA/H/C/001195/A-20/0001 ed EMA/H/A-31/001279



disponibili nell'UE sotto forma di compresse e soluzioni per infusione (iniezione goccia a goccia in vena) con varie denominazioni commerciali e come farmaci generici².

Perché è stata condotta una revisione sui bifosfonati?

Nel 2008 il gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza del CHMP (PhVWP) ha notato che l'acido alendronico era associato a un accresciuto rischio di fratture atipiche del femore, che si verificavano anche in assenza di traumi o con traumi minimi. Di conseguenza, nelle informazioni del prodotto dei medicinali contenenti acido alendronico autorizzati in tutta l'Europa è stata inserita un'avvertenza. All'epoca il PhVWP ha concluso anche che non si poteva escludere che questo evento fosse un effetto di classe (ossia un effetto comune a tutti i bifosfonati) e ha pertanto deciso di tenere questo aspetto sotto stretto controllo.

Nell'aprile 2010 il PhVWP ha rilevato che nuovi dati, provenienti sia dalla letteratura pubblicata sia dalle segnalazioni post-immissione, suggerivano che le fratture atipiche da stress potevano essere un effetto di classe. Il gruppo di lavoro ha concluso che c'era la necessità di condurre un nuovo esame per stabilire se fosse opportuna un'azione di regolamentazione.

Di conseguenza, il 20 settembre 2010, l'agenzia britannica di regolamentazione dei medicinali ha chiesto al CHMP di formulare un parere sui medicinali contenenti bifosfonati e sulle fratture atipiche da stress oltre che sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per questi medicinali in tutta l'UE. Contemporaneamente, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di effettuare la stessa valutazione per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata.

Quali dati ha riesaminato il CHMP?

Il CHMP ha riesaminato tutte le segnalazioni di casi di fratture da stress in pazienti trattati con bifosfonati, i dati pertinenti della letteratura e le informazioni fornite dalle società che producono bifosfonati. Il comitato ha inoltre analizzato alcuni studi epidemiologici (studi sulle cause e la distribuzione delle malattie nella popolazione).

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il comitato ha notato che il numero di segnalazioni di fratture atipiche del femore nei soggetti trattati con bifosfonati è aumentato rispetto alla revisione del 2008. Il CHMP ha altresì rilevato che tali fratture mostravano alla radiografia caratteristiche ben definite e che potevano essere correlate all'uso dei bifosfonati, soprattutto nel caso di impiego di lungo termine nell'osteoporosi. Il comitato ha riconosciuto che questi fatti potrebbero essere correlati alla modalità d'azione dei bifosfonati, che potrebbe portare a un ritardo nella guarigione delle fratture da stress dovute a cause naturali, sebbene il meccanismo esatto non sia noto.

In base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e alla discussione scientifica scaturita in seno al comitato, il CHMP ha concluso che le fratture atipiche del femore potrebbero essere un effetto di classe dei bifosfonati ma che tali fratture si verificano soltanto in rari casi e che i benefici dei medicinali contenenti bifosfonati sono ancora superiori ai rischi. Tuttavia, le informazioni sul prodotto dovrebbero essere modificate con l'inserimento di un'avvertenza riguardante tale rischio e, nel caso dei bifosfonati usati nella cura dell'osteoporosi, per consigliare ai medici di rivedere periodicamente il trattamento, soprattutto dopo cinque anni o più di utilizzo.

² I bifosfonati possono essere autorizzati a livello nazionale o centrale. I medicinali contenenti bifosfonati autorizzati con procedura centralizzata interessati dai presenti deferimenti sono Aclasta e Zometa (acido zoledronico), Bondenza, Bonviva, Bondronat e Ibandronic acid Teva (acido ibandronico) e Adroavance e Fosavance (acido alendronico e vitamina D3).

Tutte le modifiche introdotte nelle informazioni per medici e pazienti sono disponibili sul sito Internet dell'Agenzia.

Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori e per i pazienti?

- I medici che prescrivono medicinali contenenti bifosfonati devono essere consapevoli che, in rari casi, si potrebbero verificare fratture atipiche del femore, soprattutto in caso di trattamenti di lungo termine. Se si sospetta una frattura atipica in un arto, è necessario esaminare anche l'altro arto.
- I medici che prescrivono questi medicinali per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi devono periodicamente riconsiderare la necessità di continuare la terapia, soprattutto dopo cinque anni o più di utilizzo.
- I pazienti in cura con medicinali contenenti bifosfonati devono essere al corrente del rischio di frattura atipica del femore. Devono riferire al medico curante qualsiasi dolore, debolezza o fastidio all'anca o all'inguine, in quanto queste manifestazioni potrebbero essere segnali di una possibile frattura.
- I pazienti che desiderano avere maggiori informazioni possono rivolgersi al medico o al farmacista.

La Commissione europea ha pubblicato una decisione il 13 luglio 2011.

Le attuali relazioni pubbliche di valutazione europee per i nove medicinali autorizzati con procedura centralizzata contenenti bifosfonati interessati dai presenti deferimenti (Aclasta, Adavance, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo e Zometa) sono reperibili sul sito Internet dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European/Public/Assessment/Reports).