

Liite II

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee bifosfonaatteja sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Bifosfonaatit ovat lääkevalmisteita, joilla hoidetaan ja ehkäistään luusairauksia, kuten hyperkalsemiaa, ehkäistään luuongelmia syöpäpotilailla ja hoidetaan osteoporoosia ja Pagetin tautia.

Lääketurvatyöryhmän (PhVWP) vuoden 2008 katsaukseen nojautuen päätettiin, että alendronihappoa sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin on lisättävä koko Euroopassa varoitus epätyypillisistä reisiluun varren proksimaalisista rasitusmurtumista. Lääketurvatyöryhmä arvioi asian uudelleen huhtikuussa 2010, sillä tapauksista oli ilmoitettu myös muiden bifosfonaattien yhteydessä, mikä tukee oletusta siitä, että epätyypilliset rasitusmurtumat koskevat bifosfonaattien lääkeluokkaa.

Ottaen huomioon lääketurvatyöryhmässä käydyt keskustelut, uuden julkaistun kirjallisuuden ja markkinoille tulon jälkeiset raportit, jotka viittaavat siihen, että epätyypilliset stressimurtumat saattavat olla bifosfonaattien luokkavaikutus, Yhdistynyt kuningaskunta pyysi syyskuussa 2010 lääkevalmistekomiteaa antamaan muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen lausunnon siitä, pitääkö bifosfonaatteja sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, peruuttaa vai evätä.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli ei-kliinistä ja histologisia tutkimuksista, asianmukaisista kliinisistä kokeista, epidemiologisista tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä raporteista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatuja tietoja.

Ei-kliiniset tiedot

Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa on rajallisesti tietoa bifosfonaatteihin liittyvien epätyypillisten murtumien riskistä, joissakin tutkimuksissa on osoitettu, että bifosfonaattien aiheuttama luun vaihdunnan hidastuminen saattaa lisätä mikrovaurioiden kertymistä ja glykaation lopputuotteiden kertymistä, mikä muuttaa luun biomekaanisia ominaisuuksia (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Kaikissa prekliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu alendronihaposta johtuvia haittavaikutuksia luussa (Burr et al²).

Epätyypillisen reisiluun murtuman määritelmä

ASBMR:n (American Society for Bone and Mineral Research) epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafysiaalisia reisiluun murtumia käsittelevä työryhmä on määrittänyt epätyypillisen reisiluun murtuman pääasialliset ja toissijaiset ominaisuudet (Shane et al, 2010³) ja suosittelee, että kaikkien pääasiallisten ominaisuuksien on toteuduttava, jotta murtumaa voidaan pitää epätyypillisenä reisiluun murtumana, kun taas toissijaisia ominaisuuksia on usein kuvattu epätyypillisten reisiluun murtumien yhteydessä, mutta niitä ei esiinny kaikilla potilailla.

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

Lääkevalmistekehittäjä päätti pirstaleisista epätyypillisistä reisiluun murtumista bifosfonaattien yhteydessä tehtyjen spontaanien ilmoitusten vähäisen määrän, yhden julkaistun tapauselostuksen (Schneider, 2006⁴) ja ASBMR:n lokakuun kokouksessa esitettyjen alustavien tietojen (Nitcher et al, 2010⁵) perusteella, että tapauksen määrittäminen muuttamaan tätä arviointia varten siten, että "pirstoutumattomuus" on epätyypillisen reisiluun murtuman toissijainen eikä pääasiallinen ominaisuus.

Epätyypillisten murtumien syntymekanismi

Epätyypillisten murtumien syntymekanismia (syntymekanismi) bifosfonaatteja käyttävillä potilailla ei tunneta. Bifosfonaattien käytön yhteydessä on kuitenkin esitetty useita mahdollisia epätyypillisen murtuman mekanismeja. Pääasiallinen oletettu mekanismi on luunvaihdon hidastuminen, joka johtaa epäsuorasti luun vanhenemiseen ja luonnollisesti esiintyvien rasitusmurtumien korjautumisen viivästymiseen tai estämiseen, joskaan tästä ei ole riittävästi todisteita.

Epidemiologiset tutkimukset

Vaikka jotkin epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että subtrokanteeriset ja reisiluun varren murtumat voivat olla normaaleja osteoporoottisia murtumia (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), toisissa tutkimuksissa on viitteitä siitä, että pitkäaikainen bifosfonaattien käyttö voi lisätä subtrokanteeristen ja reisiluun varren murtumien riskiä (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan liity nimenomaisesti reisiluun epätyypillisiin murtumiin, sillä niissä ei ole tietoa radiografisesta murtumien mallista.

Todisteet tutkimuksista, joissa on yksityiskohtaista tietoa röntgenkuvista havaituista epätyypillisistä reisiluun murtumista, viittaavat siihen, että näiden murtumien ja bifosfonaattien käytön välillä saattaa olla syy-seuraussuhde. Tapaus-verrokkitutkimuksissa on raportoitu merkittävästä yhteydestä epätyypillisten reisiluun murtumien ja bifosfonaattien käytön välillä (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Muissa radiografisia todisteita sisältävissä tutkimuksissa on myös raportoitu, että epätyypillisiä reisiluun murtumia esiintyy bifosfonaattihoitoa saavilla potilailla enemmän kuin bifosfonaateille altistumattomilla potilailla ja että bifosfonaattihoidon kesto voi lisätä ilmaantuvuutta (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

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 **Nitcher 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>. Accessed 5 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 study. *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. *Osteoporosis 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; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Viitattu 15. helmikuuta 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

Markkinoille tulon jälkeiset raportit

Markkinoille tulon jälkeiset raportit, jotka koskevat epätyypillisiä reisiluun murtumia, joiden epäillään liittyvän bifosfonaattien käyttöön, ovat lisääntyneet lääketurvatyöryhmän vuoden 2008 katsauksen jälkeen. Vaikka suurin määrä mahdollisista epätyypillisistä reisiluun murtumista ilmoitetaan yhä osteoporoosin hoitoon käytetyn alendronihapon yhteydessä, markkinoille tulon jälkeisiä raportteja on tehty myös muista bifosfonaateista, joita käytetään osteoporoosin hoitoon (etidronihappo, ibandronihappo, risedronihappo ja tsoledronaatti), Pagetin taudin hoitoon (tsoledronaatti) ja syöpäpotilailla (ibandronihappo, pamidronihappo ja tsoledronaatti), mikä viittaa siihen, että nämä murtumat saattavat olla bifosfonaattien luokkavaikutus. Muihin bifosfonaatteihin eli klodronihappoon, neridronihappoon ja tiludronihappoon liittyvien ilmoitusten puute saattaa selittyä sillä, että altistus näille lääkevalmisteille on pienempi kuin altistus muille bifosfonaateille, eikä yhteyttä voida sulkea pois.

Tällä hetkellä kirjallisuudessa ja spontaaneissa ilmoituksissa on vain vähän todisteita, jotka tukevat bifosfonaattien ja epätyypillisten murtumien välistä yhteyttä muualla kuin reisiluussa. Todisteiden puute saattaa johtua siitä, että muualla kuin reisiluussa esiintyviä murtumia ei osata yhdistää bifosfonaattien käyttöön eikä niistä tehdä ilmoitusta. Saattaa myös olla mahdollista, että epätyypillisiä murtumia ilmenee vain reisiluussa, koska se on merkittävä painoa kannatteleva luu. Muualla kuin reisiluussa esiintyvien epätyypillisten murtumien mahdollista riskiä seurataan.

Riskitekijät

Bifosfonaattien käyttöön liittyville epätyypillisille reisiluun murtumille on esitetty useita mahdollisia riskitekijöitä. Bifosfonaattien pitkäaikaisen käytön arvellaan olevan epätyypillisten reisiluun murtumien pääasiallinen riskitekijä. Bifosfonaattien optimaalista käyttöaikaa osteoporoosiin hoidossa ei kuitenkaan tunneta. Tällä hetkellä ei ole pitäviä todisteita siitä, miten paljon hyötyä bifosfonaattihoidon keskeyttämisestä on. Glukokortikoidit ja protonipumpun estäjät (PPI) on kuitenkin tunnistettu epätyypillisen reisiluun murtuman mahdollisiksi merkittäviksi riskitekijöiksi. Samanaikaista hoitoa muilla luun resorptiota estävillä lääkkeillä, kuten hormonihoitovalmisteilla ja raloksifeenillä, on myös esitetty mahdollisiksi riskitekijöiksi. Osteoporoosin lisäksi yleisimmät samanaikaisesti esiintyvät sairaudet potilailla, joilla on epätyypillinen reisiluun murtuma, olivat keuhkohtaumatauti tai astma, nivelreuma ja diabetes.

Johtopäätökset

Huomioituaan kaikki käytettävissä olevat todisteet lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että bifosfonaattien käyttöön saattaa liittyä epätyypillisten reisiluun murtumien riski, ja suosittelee, että kaikkien bifosfonaattien valmistetietoihin lisätään seuraavat tiedot:

- Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) lisätään varoitus, jossa viitataan tähän riskiin, kyseisten murtumien pääasiallisiin ominaisuuksiin ja mahdolliseen tarpeeseen keskeyttää hoito, jos murtumaa epäillään.
- Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 (Haittavaikutukset) lisätään epätyypillinen reisiluun murtuma sekä maininta siitä, että tämä haittavaikutus on kaikkien bifosfonaattien luokkavaikutus.

Koska bifosfonaattien optimaalisesta käyttöajasta osteoporoosiin hoidossa ei ole todisteita ja hoidon kesto on epätyypillisten reisiluun murtumien riskitekijä, lääkevalmistekomitea suosittelee myös, että osteoporoosin hoitoon hyväksytyjen bifosfonaattien valmistetietojen kohtaan 4.2 lisätään tieto siitä, että bifosfonaattihoidon jatkamisen tarve on arvioitava potilaskohtaisesti ajoittain ja erityisesti viiden hoitovuoden jälkeen.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämän arvioinnin tulokset eivät muuta yksittäisten bifosfonaattien yleistä hyöty-riskisuhdetta hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Perusteet valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski bifosfonaatteja sisältäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitea huomioi kaikki toimitetut tiedot (prekliiniset, kliiniset, epidemiologiset tutkimukset, markkinoille tulon jälkeiset raportit, julkaistun kirjallisuuden), jotka liittyivät epätyypillisten reisiluun murtumien riskiin bifosfonaattien käytön yhteydessä
- lääkevalmistekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen ja erityisesti epidemiologisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisten raporttien perusteella, että bifosfonaattien käyttöön saattaa liittyä epätyypillisten reisiluun murtumien riski; lääkevalmistekomitea katsoi myös, että näiden murtumien pääsiallinen riskitekijä näyttää olevan pitkäaikainen bifosfonaattihoito
- lääkevalmistekomitea päätti, että kaikkien bifosfonaattien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisättävä varoitus epätyypillisten reisiluun murtumien riskistä ja tämä haittavaikutus on mainittava valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8; lääkevalmistekomitea päätti myös, että osteoporoosin hoitoon hyväksytyjen bifosfonaattien valmistetietojen kohtaan 4.2 lisätään tieto siitä, että bifosfonaattihoidon jatkamisen tarve on arvioitava potilaskohtaisesti ajoittain ja erityisesti viiden hoitovuoden jälkeen

lääkevalmistekomitea suositteli edellä esitetyn perusteella, että bifosfonaattia sisältävien lääkevalmisteiden (ks. liite I) myyntilupien ehtoja muutetaan. Valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asiaankuuluvat kohdat on esitetty tämän lausunnon liitteessä III ja myyntilupaa koskevat ehdot liitteessä IV.