

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukų bei pakuotės lapelių pataisų pagrindas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kuriuose yra bisfosfonatų, mokslinio įvertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Bisfosfonatai yra vaistiniai preparatai, vartojami kaulų sutrikimams, taip pat hiperkalcemijai, gydyti ir jų profilaktikai bei kaulų sutrikimų profilaktikai pacientams, sergantiems vėžiu, osteoporozei ir Paget'o ligai gydyti.

Atsižvelgiant į farmakologinio budrumo darbo grupės (PhVWP) 2008 m. atliktą peržiūrą, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alendrono rūgšties, informaciniuose dokumentuose visoje Europoje nutarta pateikti įspėjimą dėl proksimalinės šlaunikaulio kūno dalies atipinius įtampos lūžius. PhVWP šį klausimą dar kartą svarstė 2010 m. balandžio mėn., kadangi gauta pranešimų apie su kitais bisfosfonatais susijusius atvejus, patvirtinančių nuomonę, kad atipiniai įtampos kaulų lūžiai būdingi visai bisfosfonatų grupei.

Atsižvelgdama į PhVWP diskusijas ir duomenis iš publikuotos literatūros ir pranešimus, gautus po vaisto patiekimo rinkai, patvirtinančius, kad atipiniai įtampos kaulų lūžiai gali būti būdingi visai bisfosfonatų grupei, Jungtinė Karalystė 2010 m. rugsėjo mėn. kreipėsi į Žmonėms skirtų vaistų komitetą (CHMP) pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EEB 31 straipsnį, kad jis pateiktų savo nuomonę dėl vaistinių preparatų, kuriuose yra bisfosfonatų, rinkodaros teisės galiojimo, pakeitimo, sustabdymo ar panaikinimo.

CHMP peržiūrėjo turimus ikiklinikinių ir histologinių tyrimų duomenis, susijusius klinikinius ir epidemiologinius tyrimus, pranešimus po vaisto patiekimo rinkai ir publikuotą literatūrą.

Ikiklinikiniai duomenys

Nors ikiklinikiniai tyrimai suteikė nedaug informacijos apie bisfosfonatų keliamą atipinių kaulų lūžių riziką, kai kurie iš jų parodė, kad bisfosfonatų sukeltas kaulų apykaitos slopinimas gali padidinti mikropažeidimų ir galutinių glikacijos produktų sankaupą, kuri lemia kaulo biomechaninių savybių pokyčius (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Tačiau ne visi ikiklinikiniai tyrimai įrodė alendrono rūgšties nepageidaujamą poveikį kaului (Burr et al²).

Šlaunikaulio atipinio lūžio apibrėžimas

Amerikos kaulų ir mineralų apykaitos tyrimo draugijos (angl. *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*) darbo grupė, nagrinėjanti atipinius šlaunikaulio subtrochanterinius ir diafizės lūžius, nustatė didžiuosius ir mažuosius atipinių šlaunikaulio lūžių požymius (Shane et al, 2010³) ir mano, kad tais atvejais, kurie vertinami kaip atipinio šlaunikaulio lūžio atvejai, turi pasireikšti visi didieji požymiai, nors ir mažieji požymiai dažnai aprašomi atipinio šlaunikaulio lūžio atvejais, tačiau jie pasireiškia ne visiems pacientams.

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

CHMP, remdamasis keliais spontaniniais pranešimais apie skeveldrinius šlaunikaulio atipinius lūžius, kuriuos sukėlė bisfosfonatai, publikuotu vieno atvejo pranešimu (Schneider, 2006⁴), taip pat preliminariais duomenimis, pateiktais per ASBMR posėdį spalio mėn. (Nitcher et al, 2010⁵), atlikdamas šį vertinimą sutiko su atvejo apibrėžimo pakeitimu, pagal kurį „neskeveldrinis“ labiau priskiriamas šlaunikaulio atipinio lūžio mažiesiems požymiams nei didiesiems požymiams.

Atipinių kaulų lūžių mechanizmas

Atipinių kaulų lūžių atsiradimo mechanizmas (-ai), pacientams, vartojantiems bisfosfonatus, nėra aiškus (-ūs). Tačiau tam tikri atipinių kaulų lūžių, susijusių su bisfosfonatų vartojimu, mechanizmai buvo postuluojami. Manoma, kad pagrindinis mechanizmas yra kaulų apykaitos slopinimas, turintis įtakos kaulo senėjimui ir neleidžiantis užgyti natūraliai atsirandantiems įtampos lūžiams arba atitolinantis jų užgijimą, nors tam ir nėra galutinių įrodymų.

Epidemiologiniai tyrimai

Nors kai kurie epidemiologiniai tyrimai rodo, kad subtrochanteriniai ir šlaunikaulio kūno lūžiai gali būti įprasti osteoporoziniai lūžiai (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), kiti tyrimai rodo, kad ilgalaikis bisfosfonatų vartojimas gali padidinti subtrochanterinių ir šlaunikaulio kūno lūžių riziką (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Tačiau šie tyrimai nėra susiję konkrečiai su atipiniais šlaunikaulio lūžiais, kadangi jie nesuteikia informacijos apie lūžių radiografinį vaizdą.

Radiografiniu metodu patvirtinti požymiai, nustatyti atliekant tyrimus, suteikiančius konkrečios informacijos apie atipinius šlaunikaulio lūžius, reiškia, kad šie lūžiai gali būti susiję su bisfosfonatų vartojimu. Atvejo ir kontrolės tyrimai suteikė informacijos apie reikšmingą atipinio šlaunikaulio lūžio ir bisfosfonatų vartojimo tarpusavio ryšį (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Kiti tyrimai, kuriuos atlikus gauta informacijos apie radiografinius požymius, taip pat parodė, kad atipinis šlaunikaulio lūžis dažniau pasireiškia pacientams, gydomiems bisfosfonatais, nei pacientams, kurie jo nevartojo. Šis lūžių dažnis gali didėti ilgėjant gydymo bisfosfonatais trukmei (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>. Prieiga 2011 m. balandžio 5 d.

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; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Prieiga 2011 m. vasario 15 d.

¹⁴ **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415

Pranešimai, gauti po vaisto patiekimo rinkai

Po vaisto patiekimo rinkai, 2008 m. PhVWP atlikus peržiūrą, gauta daugiau pranešimų apie atipinius šlaunikaulio lūžius, galimai susijusius su bisfosfonatų vartojimu. Nors dauguma pranešimų apie atipinius šlaunikaulio lūžius susiję su alendrono rūgšties vartojimu osteoporozei gydyti, po vaisto patiekimo rinkai gauta ir pranešimų, susijusių kitų bisfosfonatų vartojimu pagal osteoporozės (etidrono rūgštis, ibandrono rūgštis, rizedrono rūgštis ir zoledronatas), Paget'o ligos (zoledronatas) ir onkologines indikacijas (ibandrono rūgštis, pamidrono rūgštis ir zoledronatas). Šie pranešimai rodo, kad minėti kaulų lūžiai gali būti būdingi visai bisfosfonatų grupei. Dėl kitų bisfosfonatų, t. y. kloridrono rūgšties, neridrono rūgšties ir tiludrono rūgšties, pranešimų negauta. Taip gali būti todėl, kad šie vaistiniai preparatai vartojami ne taip plačiai kaip kiti bisfosfonatai, todėl tarpusavio ryšio negalima atmesti.

Šiuo metu turima nedaug įrodymų, gautų iš literatūros ir spontaniškų pranešimų, patvirtinančių bisfosfonatų ir atipinių kitų kaulų lūžių (ne šlaunikaulio) tarpusavio ryšį. Įrodymų nepakanka galbūt todėl, kad atipiniai kitų kaulų (ne šlaunikaulio) lūžiai, susiję su bisfosfonatų vartojimu, yra nenustatomi arba apie juos nepranešama, ir todėl, kad šlaunikaulis, didžiausias kūno svorį laikantis kaulas, pasižymi unikaliomis savybėmis ir taip būtų galima paaiškinti atipinių kaulų lūžių atsiradimą tik šioje vietoje. Galima atipinių kitų kaulų lūžių (ne šlaunikaulio) rizika bus nagrinėjama.

Rizikos veiksniai

Nustatyti galimi atipinio šlaunikaulio lūžio, susijusio su bisfosfonatų vartojimu, rizikos veiksniai. Manoma, kad ilgalaikis bisfosfonatų vartojimas yra pagrindinis atipinių šlaunikaulio lūžių rizikos veiksnys. Visgi optimali bisfosfonatų vartojimo trukmė osteoporozei gydyti yra nežinoma. Šiuo metu nėra patikimų duomenų apie gydymo bisfosfonatais nutraukimo reikšmę. Nustatyta, kad gliukokortikoidai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI) gali būti svarbūs atipinio šlaunikaulio lūžio rizikos veiksniai. Gydymas kartu su kitais antirezorbciniais vaistais, pvz., hormonų pakaitine terapija ir raloksifenu, taip pat nustatytas kaip galimas rizikos veiksnys. Gretutinės ligos, kuriomis dažniausiai sirgo pacientai, kuriems pasireiškė atipinis šlaunikaulio lūžis, išskyrus osteoporozę, buvo lėtinė obstrukcinė plaučių liga arba astma, reumatoidinis artritas ir diabetas.

Bendros išvados

CHMP, įvertinęs visus turimus įrodymus, nusprendė, kad bisfosfonatų vartojimas gali būti susijęs su atipinių šlaunikaulio lūžių rizika ir rekomendavo toliau pateiktą informaciją įtraukti į visų bisfosfonatų informacinius dokumentus:

- PCS 4.4 skyriuje (Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės) pateikti įspėjimą dėl šios rizikos ir nurodyti pagrindinius šių lūžių požymius ir galimą būtinybę nutraukti gydymą, jei įtariamas lūžis.
- PCS 4.8 skyriuje (Nepageidaujamas poveikis) nurodyti atipinį šlaunikaulio lūžį kartu su teiginiu, kad šis nepageidaujamas poveikis būdingas visai bisfosfonatų grupei.

Be to, CHMP, remdamasis įrodymų stoka dėl optimalios osteoporozės gydymo trukmės ir vertindamas gydymo trukmę kaip atipinių šlaunikaulio lūžių rizikos veiksnį, rekomendavo bisfosfonatų, skirtų osteoporozei gydyti, PCS 4.2 skyriuje nurodyti, kad būtina, ypač po 5 gydymo metų, periodiškai vertinti, ar konkrečiam pacientui reikia tęsti gydymą bisfosfonatais.

CHMP nusprendė, kad šios peržiūros išvados nekeičia atskirų bisfosfonatų, vartojamų pagal patvirtintas indikacijas, naudos ir rizikos santykio.

Preparato charakteristikų santraukų ir pakuotės lapelių pataisų pagrindas

Kadangi

- Komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistų, kuriuose yra bisfosfonatų.
- Komitetas apsvarstė visus pateiktus duomenis (ikiklinikinių, klinikinių ir epidemiologinių tyrimų, pranešimų po vaisto patiekimo rinkai, publikuotos literatūros), susijusius su bisfosfonatų vartojimu ir atipiniais šlaunikaulio lūžiais.
- Komitetas, remdamasis turimais įrodymais, daugiausiai gautais iš epidemiologinių tyrimų ir pranešimų, kurie gauti vaistą patiekus rinkai, nusprendė, kad bisfosfonatų vartojimas gali būti susijęs su atipinių šlaunikaulio lūžių rizika. Be to, Komitetas nusprendė, kad pagrindinis rizikos veiksnys, susijęs su šiais lūžiais, yra ilgalaikis gydymas bisfosfonatais.
- Komitetas nusprendė, kad visų bisfosfonatų PCS 4.4 skyriuje reikia įspėti dėl atipinių šlaunikaulio lūžių rizikos ir šią nepageidaujamą reakciją taip pat nurodyti 4.8 skyriuje. Be to, Komitetas nusprendė osteoporozei gydyti skirtų bisfosfonatų PCS 4.2 skyriuje nurodyti, kad būtina, ypač po 5 gydymo metų, periodiškai vertinti, ar konkrečiam pacientui reikia tęsti gydymą bisfosfonatais.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kuriuose yra bisfosfonatų, rinkodaros teisės sąlygas (žr. I priedą). Atitinkamų preparato charakteristikų santraukų (PCS) skyrių ir pakuotės lapelių pakeitimai pateikiami III priede, o sąlygų keitimas išdėstytas šios nuomonės IV priede.