

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento e Folhetos Informativos apresentados pela EMA**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo bifosfonatos (ver Anexo I)

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados para o tratamento e prevenção de distúrbios ósseos, incluindo hipercalcemia, bem como para a prevenção de problemas ósseos em doentes com cancro e para o tratamento da osteoporose e da doença de Paget.

Após uma revisão do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) realizada em 2008, concluiu-se ser necessário adicionar à Informação do Medicamento relativa aos medicamentos contendo ácido alendrónico, em toda a Europa, uma advertência relativa às fracturas de stress atípicas da parte proximal da diáfise femoral. Esta questão foi abordada de novo pelo PhVWP em Abril de 2010, dada a notificação de casos associados a outros bifosfonatos, que suportam a opinião de que as fracturas de stress atípicas são um efeito da classe dos bifosfonatos.

Na sequência dos debates do PhVWP, dos dados emergentes da literatura publicada e notificações pós-comercialização no mercado que sugerem que as fracturas de stress atípicas podem ser um efeito da classe dos bifosfonatos, o Reino Unido solicitou, em Setembro de 2010, o parecer do CHMP, nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para medicamentos contendo bifosfonatos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O CHMP reviu os dados disponíveis com base em estudos não-clínicos e histológicos, ensaios clínicos relevantes, estudos epidemiológicos, notificações pós-comercialização no mercado e literatura publicada.

#### *Dados não-clínicos*

Apesar de os estudos pré-clínicos terem fornecido informação limitada sobre o risco de fracturas atípicas com os bifosfonatos, alguns deles demonstraram que a supressão da renovação óssea pelos bifosfonatos pode aumentar a acumulação de microlesões e a acumulação de produtos finais da glicação avançada que resultam em alterações das propriedades biomecânicas do osso (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009<sup>1</sup>). Contudo, nem todos os estudos pré-clínicos detectaram efeitos adversos do ácido alendrónico no osso (Burr et al<sup>2</sup>).

#### *Definição da fractura atípica do fémur*

O grupo de trabalho da Sociedade Americana para a Investigação Óssea e Mineral (ASBMR - *American Society for Bone and Mineral Research*) sobre as fracturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas definiu as características principais e secundárias da fractura femoral atípica (Shane et al, 2010<sup>3</sup>) e recomendou que, para que um caso fosse considerado uma fractura femoral atípica, teriam de estar presentes todas as características principais, ao passo que as características secundárias têm

<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 subtrocchanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009; 27: 1288-1292

<sup>3</sup> Shane E et al Atypical subtrocchanteric 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

sido habitualmente descritas em casos de fracturas femorais atípicas, embora não estejam presentes em todos os doentes.

Com base no número reduzido de notificações espontâneas de fracturas femorais atípicas fragmentadas em associação com os bifosfonatos, num relato de caso publicado (Schneider, 2006<sup>4</sup>), bem como em dados preliminares apresentados na reunião de Outubro da ASBMR (Nitche et al, 2010<sup>5</sup>), o CHMP, para efeitos da sua avaliação, accordou uma definição de caso modificada que indica a “não-fragmentação” como característica secundária e não característica principal da fractura femoral atípica.

#### *Mecanismo das fracturas atípicas*

Desconhece-se o(s) mecanismo(s) do desenvolvimento das fracturas atípicas nos doentes que tomam bifosfonatos. Contudo, foram vários os possíveis mecanismos de fractura atípica que foram considerados em associação com a utilização de um bifosfonato. Ainda que a evidência seja inconclusiva, o principal mecanismo indicado consiste na eliminação da renovação óssea que conduz, indirectamente, ao envelhecimento do osso e ao atraso ou prevenção da reparação das fracturas de stress de ocorrência natural.

#### *Estudos epidemiológicos*

Apesar de alguns estudos epidemiológicos sugerirem que as fracturas subtrocantéricas e da diáfise femoral são fracturas osteoporóticas normais (Abrahamsen et al, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard et al, 2010<sup>8</sup>), outros estudos sugerem que a utilização dos bifosfonatos a longo prazo pode aumentar o risco de fracturas subtrocantéricas e da diáfise femoral (Park-Wyllie et al, 2011<sup>9</sup>, Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Contudo, estes estudos não estão especificamente relacionados com a fractura atípica do fémur, na medida em que não incluem informação acerca do padrão radiográfico da fractura.

A evidência obtida em estudos que fornecem informação específica sobre as fracturas femorais atípicas identificadas em radiografias sugere que estas fracturas podem estar relacionadas de forma causal com a utilização dos bifosfonatos. Os estudos de caso-controlo notificaram a existência de uma associação significativa entre o padrão da fractura do fémur atípica e a utilização dos bifosfonatos (Lenart et al, 2009<sup>11</sup>, Isaacs et al, 2010<sup>12</sup>). Outros estudos com evidência radiográfica referiram também um aumento da incidência das fracturas femorais atípicas nos doentes tratados com

<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> Nitche J et al Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Supl 1) 2010; Disponível em <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Acesso a 5 de Abril de 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 & 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

bifosfonatos em comparação com os doentes não expostos, a qual pode aumentar com a duração do tratamento com os bifosfonatos (Dell et al, 2010<sup>13</sup>, Schilcher et al, 2009<sup>14</sup>).

#### *Notificações pós-comercialização no mercado*

O número de notificações pós-comercialização no mercado relativas a possíveis fracturas do fémur atípicas que se suspeita estarem associadas aos bifosfonatos aumentou desde a revisão de 2008 do PhVWP. Ainda que o número mais elevado de possíveis fracturas femorais atípicas continue a ser notificado em associação com o ácido alendrónico para a osteoporose, foram também recebidas notificações pós-comercialização no mercado relativamente a outros bifosfonatos no caso da osteoporose (ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico e zoledronato), e também no caso da doença de Paget (zoledronato) e indicações oncológicas (ácido ibandrónico, ácido pamidrónico e zoledronato), o que sugere que estas fracturas podem ser um efeito da classe dos bifosfonatos. A ausência de notificações com os restantes bifosfonatos, ácido clodrónico, ácido neridrónico e ácido tiludrónico, pode estar relacionada com a exposição mais baixa destes medicamentos em comparação com outros bifosfonatos, não sendo possível excluir a ausência de uma associação.

De momento, é reduzida a evidência da literatura e notificações espontâneas que fundamentam a existência de uma associação entre os bifosfonatos e fracturas atípicas noutros ossos além do fémur. A inexistência de evidência pode ser explicada pela falta de reconhecimento e notificação de fracturas atípicas noutros ossos associadas à utilização dos bifosfonatos. No entanto, também é possível que as características únicas do fémur enquanto principal osso de sustentação de peso do corpo signifiquem que as fracturas atípicas só ocorrem neste local. O potencial risco de fracturas atípicas noutros ossos além do fémur vai continuar sujeito a revisão.

#### *Factores de risco*

Foram propostos uma série de possíveis factores de risco para as fracturas femorais atípicas em associação com a utilização dos bifosfonatos. Pensa-se que a utilização a longo prazo dos bifosfonatos é o factor de risco principal para as fracturas femorais atípicas. Contudo, desconhece-se a duração ideal da utilização dos bifosfonatos na osteoporose. Actualmente, não existe evidência sólida relativamente ao significado da interrupção do tratamento com os bifosfonatos. Os glucocorticóides e os inibidores da bomba de protões (IBP) foram identificados como possíveis factores de risco importantes para a fractura do fémur atípica. O tratamento concomitante com outros medicamentos anti-reabsorção, como a terapéutica hormonal de substituição, e o raloxifeno foi igualmente referido como um possível factor de risco. Além da osteoporose, as patologias co-mórbidas mais prevalentes nos doentes com fractura do fémur atípica foram doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, artrite reumatóide e diabetes.

#### *Conclusão geral*

Tendo em conta toda a evidência disponível, o CHMP concluiu que a utilização dos bifosfonatos pode estar associada ao risco de fracturas femorais atípicas e, por conseguinte, recomendou a inclusão das seguintes informações na Informação do Medicamento relativa a todos os bifosfonatos:

---

<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 (Supl 1) 2010; Disponível em <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Acesso a 15 de Fevereiro de 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

- Adição de uma advertência na secção 4.4 do RCM (Advertências e precauções especiais de utilização) para reflectir esse risco, as principais características destas fracturas e a potencial necessidade de interrupção do tratamento no caso de suspeita de uma fractura.
- Adição da fractura femoral atípica à secção 4.8 (Efeitos indesejáveis) do RCM, acompanhada por uma afirmação de que este efeito adverso é uma atribuição de classe de todos os bifosfonatos.

Além disso, considerando a inexistência de evidência relativamente à duração ideal do tratamento com os bifosfonatos na osteoporose, e tendo em conta que a duração do tratamento é um factor de risco para a fractura femoral atípica, o CHMP também recomendou a adição de informação à secção 4.2. da Informação do Medicamento relativa aos bifosfonatos autorizados para a osteoporose, sobre a necessidade de avaliar periodicamente, para cada doente, se será necessário continuar o tratamento com bifosfonatos, sobretudo após 5 anos de tratamento.

O CHMP concluiu que as observações desta revisão não alteram a relação global de benefícios e riscos dos bifosfonatos individuais nas indicações autorizadas.

#### **Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento e Folhetos Informativos**

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no que respeita a medicamentos contendo bifosfonatos.
- O Comité teve em consideração todos os dados disponíveis submetidos (pré-clínicos, clínicos, estudos epidemiológicos, notificações pós-comercialização no mercado, literatura publicada) relacionados com o risco de fracturas femorais atípicas com os bifosfonatos.
- Com base na evidência disponível, decorrente sobretudo dos estudos epidemiológicos e notificações pós-comercialização no mercado, o Comité concluiu que a utilização dos bifosfonatos pode estar associada ao risco de fracturas femorais atípicas. O CHMP concluiu também que o principal factor de risco associado a estas fracturas parece ser o tratamento a longo prazo com os bifosfonatos.
- O Comité concluiu que a Informação do Medicamento relativa a todos os bifosfonatos deveria incluir uma advertência na secção 4.4 sobre o risco de fracturas atípicas do fémur e que esta reacção adversa deveria também ser incluída na secção 4.8 dos RCM. O Comité concluiu também que deveria ser adicionada informação à secção 4.2. da Informação do Medicamento relativa aos bifosfonatos autorizados para a osteoporose, sobre a necessidade de avaliar periodicamente, para cada doente, se será necessário continuar o tratamento com bifosfonatos, sobretudo após 5 anos de tratamento.

Tendo em conta o acima referido, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo bifosfonatos (ver Anexo I), relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folhetos Informativos se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV do presente Parecer.