

EMA/288359/2011



## **Domande e risposte sulla revisione dei bisfosfonati e le fratture atipiche da stress**

### **Esito delle nove procedure 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 successivi emendamenti<sup>1</sup>**

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato la revisione dei medicinali contenenti bisfosfonati richiesta del Regno Unito e della Commissione europea, a seguito delle segnalazioni di un aumento del rischio delle fratture atipiche da stress del femore associate a questi farmaci. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici dei bisfosfonati continuano a superare i loro rischi, ma che una avvertenza del rischio di fratture atipiche del femore deve essere aggiunta alle informazioni del prodotto per tutti i medicinali contenenti bisfosfonati autorizzati nell'Unione Europea (UE).

### **Cosa sono i bisfosfonati?**

I bisfosfonati sono farmaci usati per trattare e prevenire disturbi ossei. Sono stati autorizzati nell'UE nei primi anni del '90 per l'ipercalcemia (elevati livelli di calcio nel sangue) e la prevenzione dei problemi ossei in pazienti con cancro. Dopo la metà degli anni '90, sono stati anche autorizzati per il trattamento dell'osteoporosi (malattia che rende fragili le ossa) e la malattia di Paget (una malattia che coinvolge la crescita delle ossa causando deformità ossea). Essi agiscono impedendo l'azione degli osteoclasti, cellule che sono coinvolte nel riassorbimento osseo.

I bisfosfonati 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. Essi sono disponibili nell'Unione europea in compresse e in soluzioni per infusione (flebo in vena) sotto diversi nomi commerciali e come medicinali generici<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Procedure numbers: EMEA/H/C/000595/A-20/0026, EMEA/H/C/000336/A-20/0036, EMEA/H/C/000101/A-20/0051, EMEA/H/C/000502/A-20/0025, EMEA/H/C/000501/A-20/0024, EMEA/H/C/000759/A-20/0012, EMEA/H/C/000619/A-20/0015, EMEA/H/C/001180/A-20/0005, EMEA/H/C/001195/A-20/0001 and EMEA/H/A-31/001279

<sup>2</sup> Bisfosfonati possono essere autorizzati nazionalmente o centralmente. I medicinali contenenti bisfosfonati autorizzati tramite procedura centralizzata e coinvolti in questi Referrals sono Aclasta and Zometa (acido zoledronico), Bondenza, Bonviva, Bondronat e Acido Ibandronico Teva (acido ibandronico), e Adroavance e Fosavance (acido alendronico e vitamina D3).

### **Perché sono stati rivisti i bifosfonati?**

Nel 2008, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) del CHMP ha osservato che l'acido alendronico era associato ad un aumentato rischio di fratture atipiche del femore (osso della coscia) con un minimo o senza alcun trauma. Come risultato, una avvertenza è stata aggiunta alle informazioni del prodotto dei medicinali contenenti acido alendronico autorizzati in tutta l'Europa. Il PhVWP ha anche concluso che al tempo non era possibile escludere che si trattasse di un effetto di classe (un effetto comune a tutti i bifosfonati), e ha, pertanto, deciso di mantenere la problematica sotto stretto monitoraggio.

Nel mese di aprile 2010, il PhVWP ha osservato che erano disponibili ulteriori dati dalla letteratura pubblicata e dalle segnalazioni post-marketing e che per le fratture atipiche da stress del femore era ipotizzato un effetto di classe. Il gruppo di lavoro ha concluso che era necessario condurre una ulteriore revisione per determinare se erano necessarie eventuali azioni regolatorie.

Conseguentemente, in data 20 settembre 2010, l'Agenzia regolatoria per i medicinali del Regno Unito, ha chiesto al CHMP di esprimere un parere sui medicinali contenenti bisfosfonati e le fratture atipiche da stress e se l'autorizzazione all'immissione in commercio di questi medicinali dovesse essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata in tutta l'UE. Nel contempo, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di effettuare la stessa valutazione per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata.

### **Quali dati ha rivisto il CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato tutte le segnalazioni di casi di fratture da stress in pazienti trattati con bisfosfonati, i dati dalla letteratura pubblicata e i dati forniti dalle aziende farmaceutiche che producono bisfosfonati. Il Comitato ha esaminato anche gli 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 delle segnalazioni di fratture atipiche del femore negli utilizzatori dei bisfosfonati era aumentato dopo la revisione del 2008. Il CHMP ha inoltre osservato che queste fratture avevano delle caratteristiche ben definite ai raggi X e che potevano essere correlate all'uso dei bisfosfonati, soprattutto con l'uso a lungo termine nell'osteoporosi. Il Comitato ha concordato che questo poteva essere correlato al meccanismo di azione dei bisfosfonati, i quali potevano portare a un ritardo nella guarigione anche se il meccanismo esatto non è noto.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione scientifica all'interno del Comitato, il CHMP ha concluso che le fratture atipiche del femore sono probabilmente un effetto di classe dei bisfosfonati, ma che tali fratture si verificano solo raramente e che i benefici dei medicinali contenenti bisfosfonati continuano a superare i rischi. Tuttavia, le informazioni del prodotto devono essere modificate per aggiungere un'avvertenza relativa a questo rischio e, per i bifosfonati utilizzati per l'osteoporosi, per consigliare ai medici di rivedere periodicamente il trattamento, in particolare dopo cinque anni o più di trattamento.

Le modifiche apportate alle informazioni per medici e pazienti sono disponibili sul sito web dell'Agenzia.

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

- I medici che prescrivono medicinali contenenti bisfosfonati devono essere consapevoli che le fratture atipiche del femore possono verificarsi raramente (osso della coscia), soprattutto dopo l'uso a lungo termine. Se si sospetta una frattura atipica in una gamba anche l'altra gamba deve essere esaminata.
- I medici che prescrivono questi farmaci per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi devono riesaminare periodicamente la necessità di continuare il trattamento, soprattutto dopo cinque anni o più di terapia.
- I pazienti che stanno assumendo medicinali contenenti bisfosfonati devono essere consapevoli del rischio di questa frattura atipica del femore. Essi devono contattare il proprio medico se hanno qualsiasi dolore, debolezza o fastidio all'anca, alla coscia o all'inguine, in quanto questo potrebbe essere un segnale di una possibile frattura.
- I pazienti che hanno delle domande devono rivolgersi al loro medico o al farmacista.

Una decisione della Commissione Europea su questa opinione sarà a breve rilasciata.

Gli attuali rapporti pubblici di valutazione europea per i nove medicinali contenenti bisfosfonati, autorizzati con procedura centralizzata e coinvolti da questi Referrals (Aclasta, Adrovanca, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, acido ibandronico Teva, Vantavo e Zometa) possono essere trovati sul sito web 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).