

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters, opgesteld door het EMA**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die bisfosfonaten bevatten (zie bijlage I)

Bisfosfonaten zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen en voorkómen van botaandoeningen, waaronder hypercalciëmie, voor de preventie van botproblemen bij patiënten met kanker en voor de behandeling van osteoporose en de ziekte van Paget.

Na een beoordeling in 2008 door de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Working Party - PhVWP) werd besloten dat in Europa een waarschuwing betreffende atypische stressfracturen van de proximale femurschacht zou worden toegevoegd aan de productinformatie voor geneesmiddelen met alendroninezuur. Deze kwestie werd in april 2010 opnieuw door de PhVWP beoordeeld, aangezien er bij het gebruik van andere bisfosfonaten gevallen waren gemeld die de opvatting ondersteunen dat atypische stressfracturen een klasse-effect van bisfosfonaten zijn.

In aanvulling op de discussies binnen de PhVWP en de groeiende hoeveelheid gegevens uit de gepubliceerde literatuur en meldingen na het in de handel brengen die erop duiden dat atypische stressfracturen een klasse-effect van bisfosfonaten kunnen zijn, verzocht het Verenigd Koninkrijk het CHMP in september 2010 om een advies krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van middelen met bisfosfonaten zouden moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het CHMP beoordeelde de beschikbare gegevens afkomstig van niet-klinische en histologische onderzoeken, relevante klinische proeven, epidemiologische onderzoeken, meldingen na het in de handel brengen en de gepubliceerde literatuur.

#### *Niet-klinische gegevens*

Hoewel preklinische onderzoeken maar beperkte informatie hebben opgeleverd over het risico van atypische fracturen met bisfosfonaten, is uit enkele van deze onderzoeken gebleken dat onderdrukking van de bottenomzet door bisfosfonaten de opeenstapeling van microbeschadigingen en de stapeling van 'advanced glycation end-products' (AGE's) kan versterken, resulterend in veranderingen in de biomechanische eigenschappen van bot (Brennan et al, 2011; Hofstaetter et al, 2010; Mashiba et al, 2000; O'Neal et al 2010; Tang et al, 2009<sup>1</sup>). Niet in alle preklinische onderzoeken werden echter negatieve effecten van alendroninezuur op bot gevonden (Burr et al<sup>2</sup>).

#### *Definitie van een atypische femurfractuur*

De taskforce van de American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) voor atypische femurfracturen (subtrochantair en diafysair) heeft belangrijke en minder belangrijke kenmerken van een atypische femurfractuur gedefinieerd (Shane et al, 2010<sup>3</sup>) en geadviseerd dat een casus pas als een atypische femurfractuur kan worden aangemerkt als alle belangrijke kenmerken aanwezig zijn,

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

<sup>3</sup> **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

terwijl de minder belangrijke kenmerken bij gevallen van atypische femurfracturen vaak wel zijn beschreven, maar niet bij alle patiënten voorkomen.

Op basis van het kleine aantal spontane meldingen van atypische comminutieve femurfracturen in samenhang met bisfosfonaten [één gepubliceerde casus (Schneider, 2006<sup>4</sup>)] en voorlopige gegevens die tijdens de oktobervergadering van de ASBMR werden gepresenteerd (Nitche et al, 2010<sup>5</sup>), stemde het CHMP ten behoeve van zijn beoordeling in met een gewijzigde casusdefinitie waarin 'niet-comminutief' als een minder belangrijk kenmerk in plaats van een belangrijk kenmerk van een atypische femurfractuur wordt aangeduid.

#### *Mechanisme van atypische fracturen*

Het mechanisme (de mechanismen) voor het optreden van atypische fracturen bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken, is (zijn) niet bekend. Er is echter een aantal mogelijke mechanismen van een atypische fractuur in samenhang met het gebruik van bisfosfonaten geopperd. Het belangrijkste gepostuleerde mechanisme is de onderdrukking van de botturnover, wat indirect leidt tot botveroudering en tot het vertraagd optreden of uitblijven van herstel van van nature optredende stressfracturen, hoewel het bewijs niet overtuigend is.

#### *Epidemiologische onderzoeken*

Hoewel sommige epidemiologische onderzoeken erop duiden dat subtrochantaire fracturen en femurschachtfracturen normale osteoporotische fracturen kunnen zijn (Abrahamsen et al, 2009<sup>6</sup>; Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>; Vestergaard et al, 2010<sup>8</sup>), duiden andere onderzoeken erop dat langdurig gebruik van bisfosfonaten het risico van subtrochantaire fracturen en femurschachtfracturen kan verhogen (Park-Wyllie et al, 2011<sup>9</sup>; Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Deze onderzoeken hebben echter niet specifiek betrekking op atypische femurfracturen aangezien ze geen informatie bevatten over het op röntgenopnamen zichtbare fractuurpatroon.

Gegevens uit onderzoeken die specifieke informatie opleveren over atypische femurfracturen zoals vastgesteld op röntgenopnamen, duiden erop dat er sprake kan zijn van een oorzakelijk verband tussen deze fracturen en het gebruik van bisfosfonaten. In casuscontroleonderzoeken is een suggestief verband gemeld tussen het patroon van atypische femurfracturen en het gebruik van bisfosfonaten (Lenart et al, 2009<sup>11</sup>; Isaacs et al, 2010<sup>12</sup>). Ook in andere onderzoeken met radiologische aanwijzingen is bij met bisfosfonaten behandelde patiënten versus niet aan deze middelen blootgestelde patiënten een verhoogde incidentie van atypische femurfracturen gemeld, die kan

---

<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 (Suppl 1) 2010; Te raadplegen via <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Geraadpleegd 5 april 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

toenemen met de duur van de behandeling met bisfosfonaten (Dell et al, 2010<sup>13</sup>; Schilcher et al, 2009<sup>14</sup>).

#### *Meldingen na het in de handel brengen*

Het aantal meldingen na het in de handel brengen betreffende mogelijke atypische femurfracturen die vermoedelijk samenhangen met het gebruik van bisfosfonaten, is sinds de beoordeling in 2008 door de PhVWP toegenomen. Hoewel het hoogste aantal mogelijke atypische femurfracturen nog steeds wordt gemeld in samenhang met het gebruik van alendroninezuur bij osteoporose, zijn er ook meldingen na het in de handel brengen geweest voor andere bisfosfonaten voor osteoporose (etidroninezuur, ibandroninezuur, risedroninezuur en zoledronaat), evenals voor de ziekte van Paget (zoledronaat) en oncologische indicaties (ibandroninezuur, pamidroninezuur en zoledronaat), wat suggereert dat deze fracturen mogelijk een klasse-effect van bisfosfonaten zijn. Het ontbreken van meldingen met de overige bisfosfonaten – clodroninezuur, neridroninezuur en tiludroninezuur – kan samenhangen met de lagere blootstelling aan deze geneesmiddelen in vergelijking met andere bisfosfonaten en er kan niet worden uitgesloten dat er geen verband bestaat.

Momenteel is er weinig bewijs uit de literatuur en spontane meldingen dat een verband ondersteunt tussen bisfosfonaten en atypische fracturen op andere locaties dan het femur. Het ontbreken van bewijs kan het gevolg zijn van het niet herkennen en melden van atypische fracturen op andere locaties dan het femur bij toepassing van bisfosfonaten, maar het is ook mogelijk dat door de unieke kenmerken van het femur als het belangrijkste gewichtdragende bot in het lichaam fracturen zich alleen op deze locatie voordoen. Het potentiële risico van atypische fracturen op andere locaties dan het femur blijft een punt van aandacht.

#### *Risicofactoren*

Er is een aantal mogelijke risicofactoren voorgesteld voor atypische femurfracturen in relatie tot het gebruik van bisfosfonaten. Het langdurige gebruik van bisfosfonaten zou de voornaamste risicofactor zijn voor atypische femurfracturen. De optimale gebruiksduur van bisfosfonaten voor osteoporose is echter niet bekend. Momenteel is er geen robuust bewijs voor in hoeverre het zin heeft de behandeling met bisfosfonaten te onderbreken. Glucocorticosteroïden en protonpompremmers (PPI's) zijn geïdentificeerd als mogelijke belangrijke risicofactoren voor atypische femurfracturen. Gelijktijdige behandeling met andere antiresorptieve geneesmiddelen als hormoonsuppletie therapie en raloxifeen is ook als mogelijke risicofactor genoemd. Afgezien van osteoporose bleken de meest voorkomende comorbiditeiten bij patiënten met een atypische femurfractuur chronische obstructieve longziekte of astma, reumatoïde artritis en diabetes te zijn.

#### *Algehele conclusie*

Rekening houdend met alle beschikbare gegevens concludeerde het CHMP dat het gebruik van bisfosfonaten in verband kan worden gebracht met het risico van atypische femurfracturen en adviseerde daarom de volgende informatie op te nemen in de productinformatie van alle bisfosfonaten:

- toevoeging van een waarschuwing aan rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken (Bijzondere voorzorgen en waarschuwingen bij gebruik) voor dit risico, de belangrijkste kenmerken van deze fracturen en de potentiële noodzaak van stopzetting van de behandeling indien een fractuur wordt vermoed;

---

<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 (Suppl 1) 2010; Te raadplegen via <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Geraadpleegd 15 februari 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

- toevoeging van atypische femurfractuur aan rubriek 4.8 (Bijwerkingen) van de samenvatting van de productkenmerken samen met een verklaring dat deze bijwerking een klasse-effect van alle bisfosfonaten is.

Gezien het gebrek aan bewijs met betrekking tot de optimale behandelingsduur met bisfosfonaten voor osteoporose en gezien het feit dat de behandelingsduur een risicofactor is voor atypische femurfracturen, adviseerde het CHMP eveneens dat informatie moet worden toegevoegd aan rubriek 4.2 van de productinformatie van voor osteoporose goedgekeurde bisfosfonaten, over de noodzaak om bij iedere patiënt afzonderlijk periodiek te beoordelen of de behandeling al dan niet moet worden gecontinueerd, in het bijzonder na 5 jaar behandeling.

Het CHMP concludeerde dat de bevindingen van deze beoordeling de algehele baten-risicoverhouding van de afzonderlijke bisfosfonaten ten aanzien van hun goedgekeurde indicaties niet veranderen.

### **Redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters**

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die bisfosfonaten bevatten, heeft beoordeeld;
- het CHMP alle overgelegde beschikbare gegevens (preklinische, klinische, epidemiologische onderzoeken, meldingen na het in de handel brengen, gepubliceerde literatuur) in relatie tot het risico van atypische femurfracturen met bisfosfonaten heeft beoordeeld;
- op basis van het beschikbare bewijs, voornamelijk afkomstig van epidemiologische onderzoeken en meldingen na het in de handel brengen, het CHMP concludeerde dat het gebruik van bisfosfonaten in verband kan worden gebracht met het risico van atypische femurfracturen. Het CHMP concludeerde eveneens dat de belangrijkste risicofactor voor deze fracturen langdurige behandeling met bisfosfonaten lijkt te zijn;
- het CHMP concludeerde dat de productinformatie van alle bisfosfonaten in rubriek 4.4 een waarschuwing moet bevatten betreffende het risico van atypische femurfracturen en dat deze bijwerking ook moet worden vermeld in rubriek 4.8 in de samenvattingen van de productkenmerken. Het CHMP concludeerde eveneens dat informatie moet worden toegevoegd aan rubriek 4.2 van de productinformatie van voor osteoporose goedgekeurde bisfosfonaten, over de noodzaak om bij iedere patiënt afzonderlijk periodiek te beoordelen of de behandeling al dan niet moet worden gecontinueerd, in het bijzonder na 5 jaar behandeling,

heeft het CHMP met het oog op het bovenstaande de wijzigingen aanbevolen van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die bisfosfonaten bevatten (zie bijlage I), waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters worden weergegeven in bijlage III en die afhankelijk zijn van de voorwaarden uiteengezet in bijlage IV van dit advies.