



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 juillet 2011  
EMA/288359/2011Rév.1  
EMA/H/A-31/1279

## Questions et réponses relatives à l'examen des bisphosphonates et des fractures de contrainte atypiques

Résultat de neuf procédures de saisine formées au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée<sup>1</sup>

L'Agence européenne des médicaments a terminé un examen des médicaments contenant des bisphosphonates, réalisé à la demande du Royaume-Uni et de la Commission européenne, à la suite d'une augmentation du risque de fracture de contrainte atypique du fémur, associé à ces médicaments. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices des bisphosphonates restent supérieurs à leurs risques, mais que des mises en garde mentionnant le risque de fracture de contrainte atypique du fémur doivent être ajoutées dans les informations de prescription pour tous les médicaments contenant des bisphosphonates dans l'ensemble de l'Union européenne (UE).

### Que sont les bisphosphonates?

Les bisphosphonates sont des médicaments utilisés pour le traitement et la prévention des troubles osseux. Ils sont autorisés dans l'UE depuis le début des années 1990 pour l'hypercalcémie (taux élevés de calcium dans le sang) et la prévention des problèmes osseux chez les patients atteints d'un cancer. Ils sont également disponibles depuis le milieu des années 1990 pour le traitement de l'ostéoporose (une maladie qui rend les os fragiles) et la maladie de Paget (une maladie induisant une croissance osseuse qui provoque des difformités osseuses). Ils agissent en stoppant l'action des ostéoclastes, les cellules qui interviennent dans la dégradation de l'os.

Les bisphosphonates comprennent l'acide alendronique, l'acide clodronique, l'acide étidronique, l'acide ibandronique, l'acide nédronique, l'acide pamidronique, l'acide risédronique, l'acide tiludronique et l'acide zolédronique. Ils sont disponibles dans l'UE sous forme de comprimés et de solutions pour

---

<sup>1</sup> Numéros des procédures: EMA/H/C/000595/A-20/0026, EMA/H/C/000336/A-20/0036, EMA/H/C/000101/A-20/0051, EMA/H/C/000502/A-20/0025, EMA/H/C/000501/A-20/0024, EMA/H/C/000759/A-20/0012, EMA/H/C/000619/A-20/0015, EMA/H/C/001180/A-20/0005, EMA/H/C/001195/A-20/0001 et EMA/H/A-31/001279



perfusion (goutte-à-goutte dans une veine), sous différents noms de spécialités et comme médicaments génériques<sup>2</sup>.

## **Quelles étaient les raisons de l'examen des bisphosphonates?**

En 2008, le groupe de travail Pharmacovigilance du CHMP (PhVWP) a noté que l'acide alendronique était associé à une augmentation du risque de fracture de contrainte atypique du fémur (os de la cuisse), qui survenait sous l'effet d'un traumatisme léger ou en l'absence de traumatisme. Cela a conduit à l'ajout d'une mise en garde dans les informations sur le produit des médicaments contenant de l'acide alendronique dans toute l'Europe. Le PhVWP a également conclu à ce moment-là que la possibilité que cet effet puisse être un effet de classe (un effet commun à tous les bisphosphonates) ne pouvait être exclue et il a décidé d'approfondir l'examen de la question.

En avril 2010, le PhVWP a constaté que de nouvelles données issues à la fois de la littérature scientifique publiée et des rapports post-commercialisation étaient désormais disponibles, suggérant que les fractures de contrainte atypiques du fémur pouvaient être un effet de classe. Le groupe de travail a conclu qu'il était nécessaire de procéder à un nouvel examen, pour déterminer si des mesures réglementaires étaient nécessaires.

En conséquence, le 20 septembre 2010, l'agence de réglementation des médicaments du Royaume-Uni a demandé au CHMP d'émettre un avis relatif aux médicaments contenant des bisphosphonates et aux fractures atypiques de contrainte et à la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée dans l'ensemble de l'UE. En même temps, la Commission européenne a demandé au CHMP de réaliser la même évaluation pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures centralisées.

## **Quelles ont été les données examinées par le CHMP?**

Le CHMP a examiné toutes les études de cas de fractures de contraintes chez les patients traités par des bisphosphonates, les données pertinentes issues de la littérature publiée et les données fournies par les sociétés qui fabriquent les bisphosphonates. Le comité a également cherché des éléments dans des études épidémiologiques (études des causes et de la répartition des maladies dans la population).

## **Quelles ont été les conclusions du CHMP?**

Le comité a constaté que le nombre de rapports signalant des fractures atypiques du fémur chez les utilisateurs de bisphosphonates avait augmenté depuis l'examen de 2008. Le CHMP a également noté que ces fractures présentaient un tableau différent aux rayons X et peuvent être associées à l'utilisation de bisphosphonates, en particulier à une utilisation de longue durée dans l'ostéoporose. Le comité a convenu qu'il pourrait y avoir un lien avec le mode d'action des bisphosphonates, qui pourrait entraîner un retard dans la réparation des fractures de contrainte survenant naturellement, bien que le mécanisme exact ne soit pas connu.

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et de la discussion menée en son sein, le CHMP a conclu que les fractures atypiques du fémur sont vraisemblablement un effet de classe des bisphosphonates, mais que ces fractures ne surviennent que rarement et que les bénéfices des médicaments contenant des bisphosphonates restent supérieurs à leurs risques. Cependant, les informations sur le produit doivent être modifiées, pour y ajouter une mise en garde concernant ce

---

<sup>2</sup> Les bisphosphonates peuvent avoir été autorisés via des procédures nationales ou centralisées. Les médicaments contenant des bisphosphonates autorisés dans le cadre d'une procédure centralisée concernés par ces saisines sont: Aclasta et Zometa (acide zolédronique), Bondenza, Bonviva, Bondronat et Ibandronic acid Teva (acide ibandronique), et Adavance et Fosavance (acide alendronique et vitamine D3).

risque, et, pour les bisphosphonates utilisés dans l'ostéoporose, pour conseiller aux médecins de revoir périodiquement le traitement, en particulier après un traitement d'une durée égale ou supérieure à cinq ans.

L'intégralité des modifications apportées aux informations destinées aux médecins et aux patients sont disponibles sur le site web de l'Agence.

## **Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs et les patients?**

- Les médecins qui prescrivent des médicaments contenant des bisphosphonates doivent être conscients du fait que des fractures atypiques surviennent, dans de rares cas, au niveau du fémur (os de la cuisse), en particulier après une utilisation de longue durée. En cas de suspicion de fracture atypique dans une jambe, il convient d'examiner également l'autre jambe.
- Les médecins qui prescrivent ces médicaments pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose doivent régulièrement examiner la nécessité de poursuivre le traitement, en particulier après une utilisation d'une durée égale ou supérieure à cinq ans.
- Les patients qui prennent des médicaments contenant des bisphosphonates doivent avoir connaissance du risque de fracture atypique de l'os de la cuisse. Ils doivent signaler à leur médecin toute douleur, faiblesse ou gêne au niveau de la cuisse ou dans la région de l'aîne, car cela peut être une indication d'une fracture possible.
- Les patients qui se posent des questions doivent les aborder avec leur médecin ou leur pharmacien.

La Commission européenne a publié une décision relative au présent avis, le 13 juillet 2011.

Les rapports européens publics d'évaluation actuels pour les neuf médicaments contenant des bisphosphonates autorisés via une procédure centralisée, qui sont concernés par les présentes saisines (Aclasta, Adrovanse, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo et Zometa), sont disponibles sur le site web de l'Agence: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).